

**TRISOMIE D et
PSEUDO-TRISOMIE D**

Thèse présentée et soutenue publiquement
le 13 décembre 1968

par Jean WIRTH

né le 4-6-1939 à Moyeuvre-Grande (Moselle)

M. le Professeur SACREZ

Président de Thèse

M. JUIF

Maître de Conférences Agrégé

Membre du Jury

M. LEVY

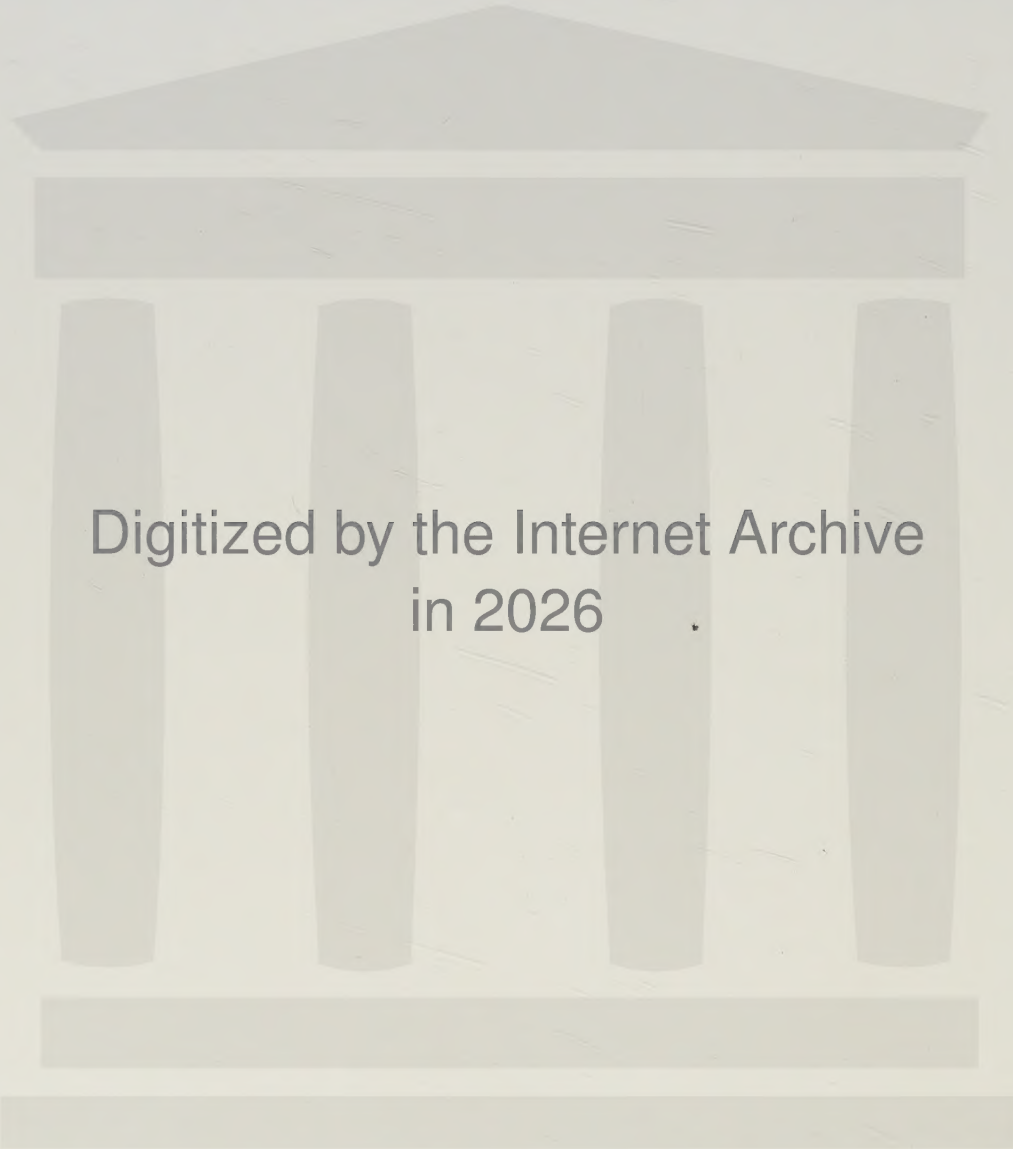
Maître de Conférences Agrégé

Membre du Jury

M. WILLARD

Maître de Conférences Agrégé

Membre du Jury



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553615_0023

T R I S O M I E D

et

P S E U D O - T R I S O M I E D

Thèse présentée et soutenue publiquement

le 13 décembre 1968

par Jean W I R T H

né le 4-6-1939 à Moyeuvre-Grande (Moselle)

M. le Professeur S A C R E Z

Président de Thèse

M. J U I F

Maître de Conférences Agrégé Membre du Jury

M. L E V Y

Maître de Conférences Agrégé Membre du Jury

M. W I L L A R D

Maître de Conférences Agrégé Membre du Jury

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Doyen

MM. CLAVERT Jean

Doyens honoraires

CALLOT Jacques

FONTAINE René

Assesseur

CALLOT Jacques

PROFESSEURS TITULAIRES

MM.

ARON Claude

Histologie

BASSET André

Clinique Dermatologique

BUCK Paul

Chirurgie Infantile

CALLOT Jacques

Parasitologie et de Médecine tropicale

CHAMBRON Jacques

Physique Biologique

CHAUMONT André

Médecine Légale et Sociale

CLAVERT Jean

Embryologie et Morphologie expérimentale

FONTAINE René

Clinique Chirurgicale A

GANDAR Robert

Clinique Gynécologique et Obstétricale 1

GREINER Georges

Clinique Oto-Rhino-Laryngologique

GROS Charles

Electro-Radiologie

JUNG Adolphe

Chaire de Pathologie et Clinique Séméiologique Chirurgicales

KAMMERER Théophile

Clinique Psychiatrique

KAYSER Charles

Physiologie

KLEIN Marc

Biologie Médicale

KORITKE Jean-Georges

Anatomie Normale

LE GAL Yvon

Anatomie Pathologique

MANDEL Paul

Chimie Biologique

METZ Bernard

Physiologie Appliquée

METZGER Henri

Thérapeutique

MINCK Raymond

Chaire de Bactériologie, Virologie et Immunologie Générale

MULLER Pierre

Clinique de Maternité

NORDMANN Jean

Clinique Ophtalmologique

OUDET Pierre

Pneumo-Phtisiologie

SACREZ Robert

Pédiatrie et Puériculture

SCHNEEGANS Ernest

Pédiatrie et Puériculture

SCHWARTZ Jean

Pharmacologie et Médecine expérimentale

STAHL Jules

Clinique Médicale B

STEPHAN Frédéric

Pathologie générale et expérimentale

ROHMER Francis

Clinique Neurologique

VEDRINE Jean

Stomatologie

WAITZ Robert

Hématologie

WARTER Julien

Clinique Médicale A

WEISS Alfred

Clinique Chirurgicale B

LAVILLAUREIX Jean

Hygiène

N...

Hydrologie

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM.

BRONNER Albert

Clinique Ophtalmologique

KARLI Pierre

Biologie Médicale

MARESCAUX Jean

Histologie

MARX Charles

Physiologie

MAYER Georges	Hématologie
SEROR Joseph	Pathologie Chirurgicale
WINCKLER Georges	Anatomie
WITZ Jean-Paul	Clinique Chirurgicale B

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	
BATZENSCHLAGER André	Anatomie Pathologie
BOLLACK Claude	Clinique Chirurgicale A
BURGHARD Guy	Pneumo-Phtisiologie
CHAMBON Pierre	Chimie Biologique
DORNER Marc	Clinique Médicale B
ISCH François	Clinique Neurologique
JAHN Henri	Clinique Médicale B
KIRN André	Hygiène
MANTZ Jean-Marie	Clinique Médicale A
MARCOUX François	Médecine Légale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.	
ADLOFF Michel	Clinique Chirurgicale B
APROSIO Norbert	Anatomie
ASCH Léopold	Clinique Médicale A
BLOCH Roger	Pharmacologie
BLOCH Pierre	Electro-Radiologie
BOCKEL René	Clinique Médicale B
BRINI Alfred	Clinique Ophtalmologique
EBTINGER René	Clinique Psychiatrique
FINCKER Louis	Clinique Médicale B
GAUTHIER-LAFAYE Pierre	Département d'Anesthésiologie
GRENIER Jacques	Clinique Chirurgicale B
HERAN Jacques	Pathologie expérimentale
ISRAEL Lucien	Clinique Psychiatrique
JUIF Jean	Pédiatrie et Puériculture
KEILLING Roger	Electro-Radiologie
KELLER Bernard	Gynécologie et Obstétrique 2 (Maternité)
KEMPF François	Electro-Radiologie (Clinique Médicale A)
KEMPF Yvan	Orthopédie et Traumatologie (Centre de Traumatologie)
KIENY René	Clinique Chirurgicale A
KREMER Michel	Parasitologie
LANG Gabriel	Hôpital Orthopédique Stéphanie
LEVY Jean-Marc	Pédiatrie et Puériculture
MALEVILLE Jean	Clinique Dermatologique
MAURER Charles	Clinique Médicale B
Mme MAYER Simone	Hématologie
MEHL Jacques	Médecine Légale
PHILIPPE Emile	Anatomie Pathologique
ROEGEL Emile	Pneumo-Phtisiologie
ROHMER Albert	Institut de Puériculture
SACREZ André	Clinique Médicale A
SCHAFF Georges	Physiologie
SCHVINGT Eugène	Clinique Chirurgicale B
SIBILLY Abel	Clinique Chirurgicale A
VERGNES René	Physique Biologique
VINCENDON Guy	Chimie Biologique

VOEGTLIN Raymond	Clinique Médicale A
WACKENHEIM Auguste	Electro-Radiologie (Clinique Neurologique)
WALTER Jean-Pierre	Electro-Radiologie
WARTER Pierre	Electro-Radiologie (Clinique Chirurgicale A)
WEILL Jean-Pierre	Clinique Médicale A
WILLARD Daniel	Pédiatrie et Puériculture

PROFESSEUR ASSOCIE

M. PHILIPPIDES Demètre	Clinique Neurologique
------------------------	-----------------------

A G R E G E S

MM. CHAMPY Maxime	Stomatologie
FRANCK Robert	Stomatologie
KLOTZ Gilbert	O.R.L.

AGREGES LIBRES

MM. BEYER Paul	MM. KUHLMANN Daniel
FORSTER Emile	KUNTZMANN Jean
HOLLENDER Louis	MULLER Jean-Nicolas

DIRECTEUR DE L'INSTITUT DENTAIRE

M. le Professeur VEDRINE Jean

CHARGES D'UN COURS D'ENSEIGNEMENT COMPLEMENTAIRE

MM. MOISE, SINGER, TISSIER.

SECRETAIRE PRINCIPAL DE LA FACULTE DE MEDECINE

M. Gilbert KIEHL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARON Max	MM. ROHMER Paul
BURGER Paul	SCHMID Frédéric
BENOIT Jacques	THIODET Jean
ROEDERER Jean	VINTEMBERGER Pierre

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les improuver.

- S E R M E N T D ' H I P P O C R A T E -

En présence des maîtres de cette école,
de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom
de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et
de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai
mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un
salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes
yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront
confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs,
ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes
maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai
reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si
je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert
d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

- A M. le Professeur SACREZ,
notre maître, en hommage à
sa valeur médicale et humaine.

- A M. WILLARD, Maître de Conférences Agrégé,
pour l'aide qu'il a bien voulu apporter à
l'accomplissement de ce travail

- A M. JUIF, Maître de Conférences Agrégé,
pour l'enseignement clair et précis qu'il
nous a dispensé.

- A M. LEVY, Maître de Conférences Agrégé,
pour les conseils qu'il nous a prodigués

- A tous Nos Maîtres,
à qui nous sommes redevables de nos
connaissances.

- A Mes Parents,

à qui je dois la réussite dans mes études.

- A Mon Epouse

en témoignage d'affection.

INTRODUCTION -

Depuis 1959, année où LEJEUNE et TURPIN découvrirent la trisomie 21, de nombreux auteurs se sont penchés sur les observations chromosomiques pouvant affecter d'autres chromosomes que celui-ci.

Il n'a pas fallu attendre plus d'un an pour qu'une nouvelle trisomie fût isolée par PATAU, SMITH, THERMAN, INHORN et WAGNER (1960).

Il s'agit de la trisomie 13-15 (trisomie D).

Ces dénominations s'expliquant par le fait que la "carte chromosomique" ou caryotype d'un individu permet de classer les chromosomes selon leur taille, (classification de DENVER 1960), ou selon la position relative du centromère (classification de PATAU).

Ainsi, selon DENVER, la première paire serait la plus grande (n° 1) et la 22ème paire la plus petite (n° 22). Selon PATAU, nous aurions 7 groupes allant de A à G, le groupe D comprenant les paires n° 13 - 14 - 15. La distinction entre les paires 13, 14 et 15 étant difficile : on parle de trisomie D ou de trisomie 13 - 15.

En France, c'est à NANCY que fut décrite la première observation de trisomie D (NEIMANN en 1964).

De nombreuses observations sont venues grandir notre champ d'action et actuellement, la maladie est assez bien connue. Cependant, de nombreux pièges peuvent parfois égarer le diagnostic.

Ainsi, dans certains cas, l'ensemble polymalformatif, hautement évocateur de la maladie, peut s'avérer ne pas être une trisomie D, quand on passe à l'étude du caryotype. A l'inverse d'autres sujets peuvent être atteints de malformations beaucoup plus discrètes chez lesquels le caryotype montre qu'il s'agit d'une trisomie 13. Ainsi, peut-on parler de trisomie D et de pseudo-trisomie D.

I - Notre propos sera de montrer par l'étude de deux cas hospitalisés à la Clinique de Pédiatrie du Professeur SACREZ, que pour aussi évocateur que soit l'examen sémiologique du sujet, il ne faut pas pour autant négliger le caryotype qui fixera le diagnostic.

II - On pourra dresser un tableau de l'ensemble des malformations les plus souvent retrouvées dans la maladie, ainsi que les anomalies retrouvées à l'autopsie. Car il faut dire que les individus porteurs d'une telle affection ne vivent pas bien longtemps, sauf exception (MARDEN 1967).

Ensuite, on montrera que le diagnostic positif, en plus de l'étude du caryotype, dont on reparlera plus loin, pourra accessoirement se confirmer sur certaines anomalies hématologiques (polynucléaires neutrophiles) et biochimiques (Hb Foetale et anhydrase carbonique) qui, cependant, ne sont pas retrouvées dans tous les cas.

III - La cytogénétique nous permettra de distinguer les différents aspects que peut prendre le caryotype, ainsi, on étudiera successivement :

- les trisomies libres,
- les trisomies partielles par translocation,
- les mosaïques,
- les associations avec d'autres aberrations chromosomiques et enfin,
- les phénocopies dans lesquelles le caryotype est tout à fait normal (MARSHALL, WALBAUM).

IV - Dans une quatrième partie, nous aborderons le chapitre très intéressant de la pathogénie de la maladie.

- Enfin notons l'existence de rapports entre la trisomie D et les leucoses (rares).

CHAPITRE I -

L'étude de la première observation, mettra en évidence un caryotype de trisomie 13-15, alors que la dysmorphie, et l'étude des dermatoglyphes étaient assez ambiguës.

Ière Observation :

Véronique L... est âgée de 3 jours, lorsqu'elle est transférée de Saverno à Strasbourg le 7 février 1967, par le Docteur MILFORT.

La mesure du tour de tête donne : 33,5 cm pour un poids de naissance de 3kg., et une taille de 48 cm. Donc tour de tête un peu faible.

- L'aspect clinique extérieur montre des yeux normaux.
On ne note aucune angiomatose cutanée.
Le nez un peu saillant à sa pointe est écrasé à la base.
Les oreilles sont petites et basses implantées et mal ourlées.
On constate un léger rétrognathisme.
Le palais membraneux est fendu uni-latéralement.
- Au niveau de la main gauche, il existe un doigt sur-numéraire, alors qu'à la main droite, l'ébauche visible est très peu différenciée.
Les doigts restent fléchis dans toutes les positions de la main.
Les ongles sont convexes et dystrophiques.
- Au niveau des pieds, peu de chose, sinon un léger valgus du pied gauche.
- Au dessus de l'anus, une fossette coccygienne borgne, mais assez profonde est découverte.
- Un ictère est visible.
- Au niveau des extrémités, on note une cyanose.

La respiration est lente, irrégulière.

Les réflexes archaïques sont présents.

L'auscultation cardio-pulmonaire est normale. Le rythme des pulsations est un peu lent pour l'âge de l'enfant : 110 à la minute. La T.A. maximale est de 6 au flush. La palpation abdominale ne montre aucune hépatosplénomégalie. L'E.C.G. montre une souffrance myocardique ainsi que des signes de surcharge droite. Le téléthorax permet de visualiser un gros coeur et une surcharge vasculaire pulmonaire. Le squelette est tout à fait normal.

Au point de vue biologique, on peut retenir une hypoglycémie à 0,06 gr./l., mais sans hyperinsulinisme associé.

L'azotémie est à 0,60 gr./l. La bilirubine est à 7mgr. %. Le test de Coombs est négatif. Le groupe sanguin est B, MN, Rh. positif, cc Dee.

L'étude des dermatoglyphes montrera les éléments suivants :

- au niveau de la paume des mains, on aperçoit deux plis palmaires, transverses normaux, mais des deux côtés, le tri-radius axial est surélevé en position t'.

Pas de figures visibles au niveau des éminences thénar ou hypothénar. Les crêtes papillaires de la portion distale de la main sont normalement obliques. A droite, l'index de Cummins est à 27, et à gauche, index à 31. Les crêtes dermiques des doigts dessinent à gauche des arches à tous les doigts, y compris le surnuméraire, à droite, on n'en trouve qu'une au 1er et une au 5ème, alors qu'au niveau du 2ème et du 4ème, il est mis en évidence une boucle cubitale et au niveau du 3ème, une boucle radiale.

- au niveau des pieds, la plante ne montre pas d'arche, enserrant les orteils, comme l'a décrit UCHIDA.

L'enfant, malgré le traitement entrepris ne pourra survivre.

En effet, il fait de nombreuses apnées, le pH sanguin tombe à 6,95 et 4 jours après son admission, survient le décès.

Le caryotype montrera qu'il s'agit d'une trisomie D par translocation. C'est-à-dire qu'en fait, il ne sera dénombré que 46 chromosomes ; le chromosome surnuméraire étant soudé à un autre chromosome, mais ceci sera étudié plus en détail dans la troisième partie.

L'étude anatomique révèle les anomalies suivantes :

- l'absence de bandelettes et de bulbe olfactif, la petite taille du cervelet, l'ictère nucléaire des noyaux cérébraux, mésencéphaliques, bulbaires et protubérantiels.
- le coeur montre une hypoplasie du ventricule gauche, un épaississement de l'endocarde, et une communication inter-auriculaire.
- les reins pèsent 42 grammes, et leur étude histologique permet de constater la présence de glomérules immatures au milieu de glomérules normaux.
- le pancréas est très augmenté de volume.
- le méésentère n'est pas accolé.

Tous les autres organes sont normaux, autant du point de vue histologique que macroscopique.

- Les parents sont en bonne santé. Ils ne présentent pas de consanguinité.
- Leurs caryotypes sont normaux.

Le père âgé de 38 ans est du groupe sanguin O, MN, Rh +, cc Dee.

La mère âgée de 38 ans également, est du groupe sanguin A1, B, M, Rh - cc ddes.

Les dermatoglyphes semblent normaux, à part une grande fréquence de boucles. Les triradii axiaux sont tous en position normale t.

Chez les 6 autres enfants, cette étude se révèle être également proche de la normale.

La deuxième observation nous permet d'observer un enfant atteint de nombreuses malformations caractéristiques de la trisomie D, mais qui présente un caryotype strictement normal.

2ème Observation :

Solange J... fût examinée dès sa naissance, à la clinique de Pédiatrie le 19.5.1967, au Service des prématurés. Il semble que la gestation fut normale, cependant l'enfant naît 9 jours avant le terme prévu, et ne pèse que 1 400 gr. Il mesure 43 cm. Le tour de tête est de 29,5 cm.

Une cérasienne sera nécessaire (les deux premiers enfants sont également nés de la même manière, l'un étant d'ailleurs mort d'hémorragie méningée, la mère a également fait une fausse couche dans les antécédents). On ne note qu'une artère ombilicale au lieu de deux.

L'examen clinique de l'enfant révèle l'existence d'une cyanose, des troubles respiratoires importants, une hypothermie. L'enfant gémit constamment.

Examen de l'extrémité céphalique :

- On constate la présence d'un bec de lièvre, médian, bilatéral, de deux fentes palatines.
- Les oreilles sont implantées en position basse, petites et mal ourlées.
- Il est noté une microphthalmie bilatérale, et en outre, les fentes palpébrales sont en position antimongoloïde.

Au niveau de la base des 3ème et 4ème doigts existe une syndactylie à laquelle s'ajoute une clinodactylie de l'auriculaire gauche.

Quant aux pieds, ils présentent un 2ème orteil très long, sans autre anomalie visible.

Un petit appendice caudal est apparent, il ne mesure que $\frac{1}{2}$ cm $\times$ $\frac{1}{2}$ cm, mais est pourvu d'un squelette.

Les bruits cardiaques sont très ralentis. Aucun souffle n'est audible.

L'auscultation pulmonaire est normale.

Les réflexes archaïques ne sont pas retrouvés. L'enfant est très hypotonique.

A l'électrocardiogramme, le coeur droit est très dilaté, de même que l'oreillette gauche.

La radio thoracique montrera également un coeur globuleux.

L'enfant est en acidose, le pH étant à 7,12 et la p CO₂ à 52. Les autres constantes biologiques sont normales.

L'étude de la gestation de la mère permet d'éliminer toute cause virale ou microbienne pouvant expliquer le syndrome polymalformatif.

L'enfant ne vivra que deux jours, les complications cardio-respiratoires devenant incompatibles avec une survie normale.

L'étude du caryotype est sans particularité.

Les dermatoglyphes montrent un triradius axial en position t', deux plis palmaires transverses à gauche, index à 30, et un triradius en position t, deux plis palmaires transverses à droite, index à 30.

Les doigts révèlent 4 boucles et un tourbillon à droite, 3 boucles et deux tourbillons à gauche.

Les pieds sont peu caractéristiques et ne montrent que des arches plates au niveau de l'espace hallucal.

L'étude anatomique post-mortem permet de constater au niveau du système nerveux central, plusieurs anomalies, en particulier, une agénésie du bulbe et des bandelettes olfactives.

L'étude de l'oeil (Professeur BRINI) confirme la microphthalmie macroscopiquement visible et en outre montre une agénésie du dilatateur et du sphincter irien ; or l'on sait que ces formations proviennent du point de vue embryologique du rebord antérieur de la cupule optique qui est une évagination neurale.

Les autres viscères sont normaux autant du point de vue macroscopique que microscopique.

Ces deux observations peuvent être résumées en un tableau groupant les signes séméiologiques constatés sur le vivant:

	OBSERVATION 1 - Trisomie D	OBSERVATION 2 - Caryotype normal
rs orientant	Tour de tête insuffisant	Débile à terme
a Trisomie D	Nez écrasé à la base	Bec de lièvre et fente palatine double
	Oreilles basses implantées	Tempes écrasées
	Fente palatine	Microphthalmie
	Rétrognathisme	Fentes palpébrales antimongoloïdes
	Polydactylie	Oreilles basses implantées
	Ongles convexes	Artère ombilicale unique
	Troubles respiratoires	Troubles respiratoires
	Cardiopathie	Cardiopathie
	Malrotation intestinale	
	Triradius axial en position t'	Ascension d'un triradius axial
	Arhinencéphalie	
	Cervelet de petite taille	Arhinencéphalie
	Polymorphisme glomérulaire rénal	
rs	Yeux de taille normale	Absence de polydactylie
nt contre la	Yeux normalement écartés	Absence d'angiomasose cutanée
ie D	Orifice buccal normal	Absence de pied en piolet
	Absence d'angiomasose cutanée	Absence d'arche plantaire d'UCHIDA
	Absence de Pied en piolet	
	Arches nombreuses aux doigts	
	Absence d'arche plantaire	
	d'UCHIDA	

CHAPITRE II -

Evidemment, on pourrait allonger cette liste de signes séméiologiques, en rassemblant toutes les observations déjà publiées jusqu'à ce jour, mais ceci semble moins intéressant que d'essayer de comprendre le mécanisme de constitution de ces anomalies.

Pour ce faire, il nous faudra entreprendre une étude assez détaillée au niveau des chromosomes de ces sujets, car de nombreux cas ont été publiés avec étude du caryotype qui, au contraire de ce que l'on peut penser, et loin s'en faut d'ailleurs, ne comprend pas toujours 47 chromosomes. Mais ceci sera analysé plus loin dans notre étude.

En effet, il est quand même indispensable de connaître les principaux signes cliniques de cette affection, ce qui permettra d'orienter le clinicien avant que celui-ci n'ait le caryotype sous les yeux.

Ainsi, on pourra grouper tous les signes les plus fréquemment rencontrés. Cependant, il faut bien se persuader que l'on ne retrouvera que rarement l'ensemble de ces malformations : chaque cas ne constituera qu'une synthèse incomplète du tableau suivant.

Il faut noter que l'affection est rare (un cas sur 14 500 naissances vivants selon CONEN et ERKMAN, soit environ une soixantaine de cas en France par an). Ceci n'étant qu'une approximation puisque les cas étudiés ne le sont que dans des services équipés de laboratoire de cytogénétique.

La gravité de la maladie est évidente : En effet, ces enfants ne vivent guère plus d'une centaine de jours. Leur poids est souvent inférieur à 3 kg. à la naissance. Il est fréquemment retrouvé un retard de développement in-utéro (CARR). Il n'y a pas, semble-t-il, de prédominance d'un sexe sur l'autre.

I - Le diagnostic clinique pourra donc être évoqué si on retrouve un certain nombre des signes cliniques suivants :

I - Extrémité céphalique -

- Le crâne est souvent de petite taille, parfois le front est fuyant. On note fréquemment des zones d'alopecie au niveau du vertex auxquelles peuvent s'ajouter une perte de substance cutanée pouvant même s'associer ou non à une perte de substance osseuse (SABATTINI).
- La face : micrognathisme et rétrognathisme sont fréquents.
- Les yeux sont anormaux, les malformations pouvant aller de la microphthalmie très souvent retrouvée, jusqu'à l'anophthalmie totale. La cébocéphalie (hypotélorisme grave, le nez étant remplacé par une sorte de trompe à narine unique), est rarement constatée (BUEHLER), la cyclopie (orbite et oeil unique) étant exceptionnelle (observation historique de BARTHOLIN).
L'hypotélorisme se retrouve assez souvent.
Quant à la structure même de l'oeil, elle sera presque toujours remaniée. Ainsi, le plus souvent on pourra constater des colobomes de l'uvée, une cataracte, une dysplasie rétinienne (GINSBERG) et parfois des formations cartilagineuses (ou même calcifiées) intra-bulbaires, (ROCH, PETRUCCI, BARBER).
- Le nez : le plus souvent on retrouvera un écrasement de la base du nez, l'absence de cloison nasale est déjà plus rare, alors que l'agénésie des os du nez (CONEN) et le "groin" (BUEHLER) sont exceptionnels.
- La bouche est presque toujours malformée.
Bec de lièvre ou gueule de loup uni ou bilatéraux sont souvent rapportés par les auteurs. Parfois on ne retrouve qu'une fente palatine ou même qu'un palais ogival.
Ces anomalies peuvent s'associer entre-elles ou alors se rencontrer isolément.
- Les oreilles sont souvent basses implantées et mal ourlées.

Des hémangiomes cutanés sont assez souvent présents au niveau de l'extrémité céphalique.

Les anomalies cutanées associées aux anomalies ophtalmo-maxillaires et à l'arhinencéphalie constituent la base du diagnostic clinique.

2 - Les membres -

- Le plus souvent est signalé la polydactylie. Cependant cette anomalie n'est pas constante. La syndactylie est beaucoup plus rarement retrouvée. Les ongles étroits et bi-convexes peuvent dans quelques cas être constatés.

Ce qui est encore assez fréquent, c'est la position des doigts en flexion avec réduction difficile (ceci peut s'expliquer par un raccourcissement des tendons des muscles fléchisseurs). Dans le même ordre de déformation, on peut signaler la saillie du talon : "pied en piolet".

- Les dermatoglyphes.

L'étude en a été faite en détail par UCHIDA d'une part et par PENROSE de l'autre.

On peut ainsi grouper les anomalies les plus souvent signalées :

- Le pli palmaire transverse horizontal de type simien uni ou bilatéral est un bon appoint pour le diagnostic.
- Au niveau des doigts de nombreuses arches et boucles à ouverture radiale sont fréquentes.
- Au niveau des paumes on notera :
 - le triradius axial en position distale (symbole t)
 - les figures particulières de l'éminence thénar.
 - le déplacement du triradius (a) vers le bord radial de la main.
- Au niveau des pieds, 2 sortes de figures sont rencontrées :
 - l'arche péronière (S) (UCHIDA)
 - la boucle tibiale de l'aire thénar proximale associée à un triradius f.

3 - Le tronc -

Les hernies sont signalées, mais il faut préciser que ceci est rare.

THERMAN signale une spina-bifida. D'autres Auteurs ont trouvé un appendice caudal. Tout ceci est rare semble-t-il.

Le coeur est presque toujours le siège d'une cardiopathie congénitale. Les malformations ~~renn~~ontrées seront étudiées plus loin plus en détail, lors de l'étude anatomique.

L'appareil génital très souvent, est le siège d'anomalies comme la cryptorchidie, pratiquement toujours présente, ou l'hypoplasie de la verge, plus rare.

II - Evolution -

Nous avons déjà évoqué plus haut l'évolution fatale de la maladie.

Cependant, on a pu apprécier le retard staturo-pondéral de ces sujets et le défaut de maturation du squelette.

Les troubles neurologiques sont fréquents, ils entraîneront une hypertonicité, des convulsions localisées (myoclonies).

Les troubles cardio-respiratoires sont constants : cyanose et apnées sont de règle.

Les troubles de la déglutition et les troubles neuro-végétatifs surviennent lors de l'évolution terminale.

III - Etude anatomo-pathologique -

Toutes les constatations nécropsiques permettent aisément de mettre en relation les anomalies anatomiques d'une part, et cliniques de l'autre.

1 - Le Cerveau est le siège d'anomalies constantes et qui se caractérisent essentiellement par une hypoplasie du cerveau antérieur, portant en particulier sur les lobes frontaux. En outre, le système ^Scommisural peut également être très hypoplasique (ou même parfois totalement absent), en particulier en ce qui concerne le corps-callosus, le trigone, le septum lucidum.

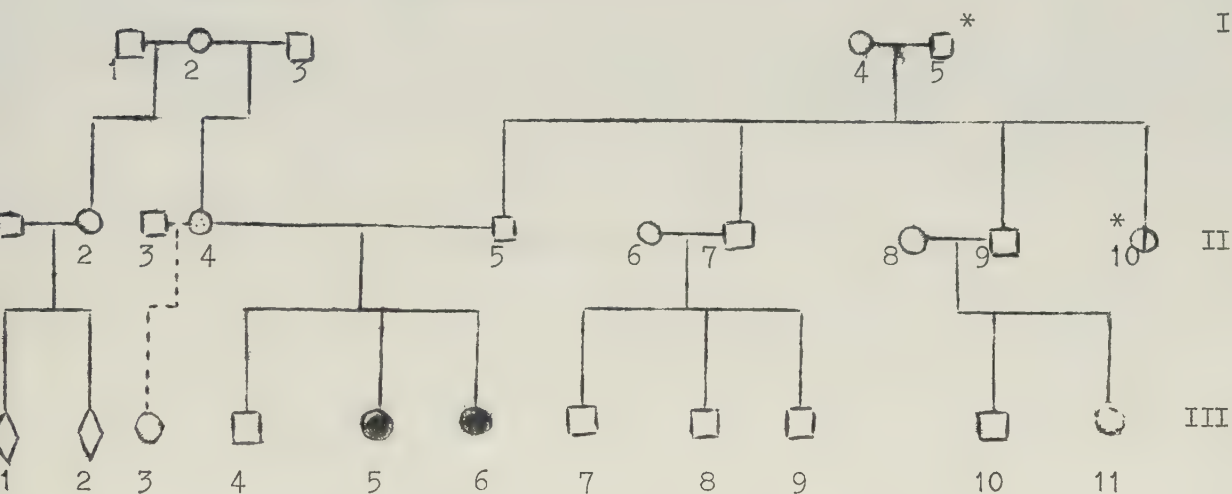
De même on pourra retrouver une absence de vermis cérébelleux ou plus souvent une hypoplasie de ce vermis ou des lobes cérébelleux eux-mêmes.

En fait, c'est une agénésie du rhinencéphale antérieur, portant sur les bandelettes olfactives, le bulbe olfactif et le trigone, qui sera le plus souvent retrouvée et qui constituera un des trois éléments du diagnostic, élément peut être plus rétrospectif, que véritablement "contemporain de la maladie", (puisque constaté à l'autopsie), mais qui néanmoins présente un intérêt de premier ordre pour l'explication des anomalies constatées au niveau de la face.

Déjà en 1882, KUNDRAT avait publié une série de cas, en insistant sur l'association possible d'anomalies de la face et des mains et d'une arhinencéphalie.

Cette constatation sera renforcée par l'étude faite plus récemment par YAKOLEV sur une trentaine d'observations, ce dernier arrivant à une conclusion toute similaire. Enfin DE MYER a même publié le cas d'une arhinencéphalie familiale à 46 chromosomes, où deux soeurs, en plus de cette anomalie, avaient toutes les deux un holoprosencéphale (on ne notait qu'un volumineux lobe au niveau de l'étage antérieur du cerveau sans scissure interhémisphérique visible).

Un arbre généalogique dans ce cas familial a pu être dressé :



II 4 et 5 } ont été examinés
III 3, 4, 5 et 6 }

- sexe féminin
- sexe masculin
- ◇ sexe non précisé
- * décès
- ⊙ retard mental
- * ① tante ayant peut être la même malformation

Cependant les causes de cette holoprosencéphalie semblent encore nous échapper. Le nerf optique est une évagination de l'encéphale, donc du prosencéphale. Or le prosencéphale et le massif médiofacial semblent provenir embryologiquement du mésoderme préchordal. Ainsi il serait assez satisfaisant de mettre les anomalies de l'encéphale et du complexe ophtalmo-maxillaire sur le compte d'un retard du développement embryonnaire ayant lieu vers la 5ème ou la 6ème semaine de la gestation, et portant donc sur le mésoderme préchordal (MOTTET). Effectivement, il semble que le clivage du prosencéphale et que le développement du rhinencéphale se fasse à ce stade de la gestation. Il ne semble qu'à aucun moment l'on ne signale une irradiation subie par la mère à ce stade de la grossesse, ou une maladie virale ou bactérienne contractée durant les premiers mois.

Pourquoi ce retard du développement embryonnaire à cette période ? Faut-il voir ici un lien avec les troubles géniques retrouvés au niveau du caryotype ? Ici nous sommes dans le domaine des hypothèses.

2 - Le coeur et les vaisseaux -

On rencontre au niveau de cet organe de nombreuses malformations que l'on retrouvera presque toujours chez le sujet atteint de trisomie D. Les anomalies peuvent s'associer entre-elles ou se retrouver seules à l'autopsie.

En premier lieu et par ordre de fréquence, on peut observer :

- la communication inter-ventriculaire,
- le canal artériel, et
- la communication inter-auriculaire.

D'autres anomalies telles la dextrocardie, la dextro-position de l'aorte, l'aorte bicuspidé, l'hypoplasie de l'aorte peuvent prendre place dans ce paragraphe.

Il faut également signaler la relative fréquence de l'artère ombilicale unique (SNODGRASS).

CABANNE rapporte dans une observation une dilatation importante de l'artère pulmonaire sur laquelle il retrouve des plaques d'allure athéromateuse.

L'étude histopathologique montre qu'il s'agit d'une artériopathie mutilante et calcifiante en plaques de la média des artères élastiques : il pouvait s'agir d'une véritable anomalie du tissu élastique des vaisseaux liée à l'aberration chromosomique. Ceci est du domaine de l'hypothèse.

Toutes ces anomalies cardiaques (tout comme les anomalies constatées au niveau de l'extrémité céphalique) semblent montrer qu'il existe un retard du développement du coeur. Tout se passe comme si l'organe "était inachevé", comme s'il n'était pas arrivé à maturation complète. MOTTET a montré que la communication inter-ventriculaire était due à une hypoplasie du mésoderme de la couche endocardique.

3 - Les viscères abdominaux -

Le plus souvent, on est amené à constater la présence d'un mésentère commun et d'une malrotation intestinale au niveau du côlon.

On peut trouver mais dans une proportion moindre des sténoses du cardia avec dilatation de l'oesophage, des anomalies des voies excrétrices hépatiques, des diverticuloses coliques (rares).

Ici aussi, il semble y avoir eu un arrêt ou un retard du développement embryonnaire du mésentère et du côlon, le mésentère étant en outre souvent très long, d'où la possibilité de hernie ou d'omphalocèle.

Au niveau du pancréas on retrouve souvent une ectopie de tissu splénique, en plus du tissu pancréatique. En outre, le pancréas est souvent hypertrophié, il est souvent accompagné de rates accessoires ou même de pancréas accessoires. Si l'on se rappelle que le pancréas naît embryologiquement à partir de 2 bourgeons, l'un dorsal et l'autre ventral, et que la rate naît d'une masse mésenchymateuse voisine, on conçoit qu'un trouble dans la migration de ces masses voisines puisse aboutir aux anomalies constatées. Cependant, il faut bien dire qu'ici un élément nouveau semble s'être fait jour par rapport aux autres organes étudiés jusque là. En effet, alors qu'avant nous parlions de retard du développement embryonnaire avec sa conséquence, c'est-à-dire, l'immaturité de certains organes, maintenant on parle d'hypertrophie, (rates accessoires) et d'ectopie tissulaire.

Cette constatation semble s'opposer aux considérations faites plus haut. On peut en rapprocher la polydactylie et une ectopie tissulaire trouvée au niveau du tissu cérébral, cérébelleux et oculaire (MARTIN PADILLA, ROCH, SNODGRASS, TERPLAN).

Cet aspect se retrouve avec l'étude de :

4 - L'appareil uro-génital -

Rappelons la cryptorchidie retrouvée fréquemment, l'atrophie de la verge est plus rare.

Il est souvent découvert un méga-uretère uni ou bi-latéral, ou un uretère bifide (plus rare).

Chez la fille, l'utérus bifide est fréquent.

Au niveau du rein, la dysplasie du cortex ou même l'hypertrophie de celui-ci qui est souvent le siège de nombreuses formations kystiques, nous rapprochent de l'étude faite précédemment pour la rate et le pancréas. En effet, il semble de nouveau qu'un mécanisme d'hyperproduction tissulaire se fasse jour au niveau du rein. Cette notion pourrait peut être orienter d'une manière plus sûre, en ce qui concerne la différenciation parfois assez difficile entre la trisomie 13 et un syndrome polymalformatif différent.

IV - Examens complémentaires -

1 - Etude au niveau des polynucléaires neutrophiles du sang circulant -

HUEHNS le premier en 1964 avait rapporté des anomalies visibles au niveau des polynucléaires. La même année, POWARS publia également une observation dans laquelle il montrait que 63 % des neutrophiles présentaient des anomalies caractéristiques, alors que les expansions décrites au niveau de ces cellules ne dépassent guère 10 % chez le nouveau-né normal. Enfin, une étude de KAKULAS montre également l'existence en proportion supérieure à la normale de telles expansions. De quoi s'agit-il exactement ?

Ce sont des expansions sessiles ou pédonculées du noyau, ces deux formes étant divisées chacune en deux catégories selon leur taille ($< 1\mu$ ou $> 1\mu$). Ces anomalies ne sont pas rencontrées dans les autres trisomies.

KAKULAS dans son étude classe ses cas en trois groupes :

- I - 10 cas d'arhinencéphalie
- II - 10 enfants morts lors de complications de l'accouchement sans malformations
- III - 8 enfants ayant de graves malformations du système nerveux central sans arhinencéphalie,
2 enfants avec des malformations autres que l'arhinencéphalie.

Pour chaque cas, on étudie 200 leucocytes :

- dans le groupe I on trouvera : 15 % d'anomalies nucléaires.
- dans le groupe II on trouvera : 3 % d'anomalies nucléaires.
- dans le groupe III on trouvera : 2 % d'anomalies nucléaires.

Selon POWARS, l'origine de ces anomalies proviendrait d'un désordre chromosomique.

En outre, on peut aussi faire remarquer l'aspect souvent lobulé et grossier de la structure nucléaire de ces cellules (HUEHNS).

Des cas similaires sont retrouvés chez des sujets recevant des antagonistes de l'acide folique (traitement anti-leucosique) ce qui tendrait à prouver que de telles anomalies peuvent être déclenchées artificiellement ; de toute façon, elles ne sont pas constamment retrouvées (WALZER).

2 - Etude de l'hémoglobine et de l'activité de l'anhydrase carbonique du globule rouge -

En ce qui concerne la présence d'hémoglobine foetale ou embryonnaire, il faut à nouveau se rapporter aux études de HUEHNS, la présence des hémoglobines embryonnaires semblant être spécifiques de la trisomie D.

Il a donné l'exemple d'enfants atteints de trisomie 13 chez lesquels l'Hb foetale (α_2, α_2) et les Hb embryonnaires sont présentes en quantité bien plus élevées que la normale surtout en ce qui concerne l'hémoglobine foetale ; les hémoglobines embryonnaires n'étant pas retrouvées chez l'enfant.

POWARS (1964) pense que l'origine de cette hyperproduction doit se rechercher au niveau de la structure du "gène opérateur" responsable de la production de l'hémoglobine foetale.

Un désordre protéique dans la structure génique pourrait être à la base de cette hyperproduction dosée dans le sang de l'enfant.

LEE (1965) a étudié trois sujets porteurs de trisomie 13.

Il note la persistance d'hémoglobine foetale et la diminution des hémoglobines adultes HbA (a2, B2) et Hb A2 (a2, ~~5~~2).

Cette persistance d'hémoglobine foetale renforce l'hypothèse d'un retard dans le développement normal du sujet, ceci suggérant que les gènes en triple exemplaires au niveau des chromosomes du groupe D ont interféré d'une manière ou d'une autre sur le développement normalement synchronisé.

3) Enfin, LEE a noté la diminution ou l'absence d'anhydrase carbonique au niveau du globule rouge. Il pourrait s'agir d'un défaut de maturation, ainsi un délai existerait entre le développement de ces protéines jeunes en protéines adultes, le chromosome surnuméraire pouvant porter un ou plusieurs loci concernant la maturation de telles protéines.

Dans l'observation de MARDEN, seul cas connu actuellement dans le monde, d'une fille vivante de 10 ans, il est noté la faible proportion d'anomalies au niveau des polynucléaires neutrophiles du sang circulant, d'une part, et la présence à l'état de trace de l'Hémoglobine foetale, ce qui est normal pour l'âge.

Donc, cette constatation suggère la possibilité que ces deux signes biologiques anormaux chez le plus petit, sont en rapport avec une immaturité qui disparaît avec l'âge.

Le diagnostic positif reposera sur le caryotype, mais nous consacrerons plus loin, un chapitre particulier à son étude, ainsi qu'à toutes les formes atypiques qu'il peut prendre suivant les cas.

V - Diagnostic différentiel -

Il est bien évident qu'il est souvent très difficile d'établir le diagnostic de la maladie d'autant plus que nous connaissons l'existence d'autres trisomies, et en particulier, la trisomie 16/18, décrite comme la trisomie 13 par PATAU. En effet, cette affection présente de nombreuses anomalies très voisines de la trisomie D, si bien que nous pouvons établir un tableau récapitulatif permettant de mieux séparer les anomalies faisant partie de chacune des deux maladies (NEIMANN 1964).

Trisomie D -

Trisomie E -

CRANE	Microcéphalie	Occiput proéminent
SYSTEME NERVEUX	Retard mental apparent	Retard mental apparent
	Surdité	Surdité
		Hypertonie.
MALFORMATION CEREBRALE	Absence de trigones et bulbes olfactifs	
PEAU	Aplasie cutanée au niveau du scalp	
	Angiomes plans	
YEUX	Fentes palpébrales étroites.	
	Microphthalmie	
	Cécité	
	Colobomes iriens	
	Atrophie du nerf optique.	
NEZ	Aplati	
BOUCHE	Fissure palatine	Palais ogival
	Bec de lièvre	Micrognathisme - rétrognathisme
		Bouche petite.
OREILLES	Implantation basse	Implantation basse
MAINS - PIEDS	Polydactylies mains- pieds.	Déviations de l'axe de la main.
	Doigts en flexion	Syndactylie, mains et pieds
		Doigts en flexion.
	Plis palmaires horizontaux	Le 2ème doigt, recouvre le 3ème
	Pieds "en piolet"	Pieds en "gondole".
BASSIN		Anomalie du pelvis.
COEUR	Cardiopathies : C.I.A.	Cardiopathies : C.I.A.
	C.I.V.	C.I.V.
		Canal artériel
		Anomalies valvulaires.
REINS	Malformations urinaires	Malformations urinaires
APPAREIL GENITAL	Utérus partiellement cloisonné.	
	Cryptorchidie.	

Comme on le voit sur ce tableau, les signes cliniques ne sont pas toujours bien spécifiques de l'une ou de l'autre affection, et il faudra avoir recours au caryotype pour trancher.

Il faut encore penser aux autres trisomies, comme la trisomie 21, ou mongolisme (LEJEUNE - TURPIN - GAUTHIER), mais là il n'y a guère de problèmes, la maladie étant beaucoup plus nettement caractérisée cliniquement.

La discussion du diagnostic peut encore se prolonger, rien qu'à propos des arhinencéphalies. On a vu en effet plus haut que DE MYER en a fait une classification extrêmement complète et intéressante : c'est sur la découverte des ectopies tissulaires au niveau du tissu cérébral, cérébelleux et oculaire, dont on a beaucoup parlé ces dernières années que l'on pourra plus sûrement affirmer le diagnostic.

CHAPITRE III -

Avant d'analyser les aspects du caryotype, il semble indispensable de rappeler certaines notions de génétique.

I - Rappel de notions de cytogénétique -

1) Génotypie et phénotypie.

Le génotype d'un individu sera caractérisé par le nombre et la morphologie de ses chromosomes. Les chromosomes sont le support anatomique du patrimoine génique de l'individu. A chaque caractère doit correspondre un facteur capable d'exister sous 2 états différents, définis, appelés gène.

Toute cellule diploïde possède les gènes qui déterminent les caractères héréditaires en double. Le gène est localisé sur le chromosome, il occupe un locus.

Le génotype représente donc le patrimoine héréditaire de l'individu, dépendant de l'ensemble des gènes des cellules reproductrices dont il est issu, que ce patrimoine héréditaire soit apparent ou non.

Le phénotype, étant l'ensemble des caractères non héréditaires imprimés à l'individu par le milieu ambiant, il sera une manifestation apparente du patrimoine héréditaire modifié par le milieu.

Les couples de gènes se dissocient quand l'individu forme ses gamètes : chaque gamète ne contient qu'un seul gène. Cette gamétogénèse s'effectue à partir de cytes de première sorte, mâles ou femelles, au cours de deux divisions cellulaires successives, suivie d'une métamorphose ; les deux divisions successives s'appellent la méiose : c'est une division réductionnelle, c'est-à-dire que l'on passera de $2n$ à n chromosomes.

La mitose par contre, sera une division équationnelle. Il s'agit là de la division de cellules somatiques où l'on passera de $2n$ à $2n$ chromosomes.

La mitose (fig. I) :

Elle se divise en quatre phases successives : prophase, métaphase, anaphase, télophase.

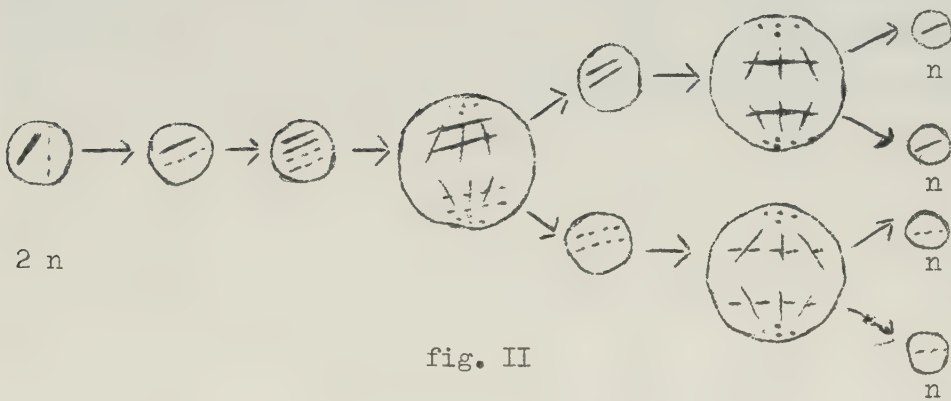
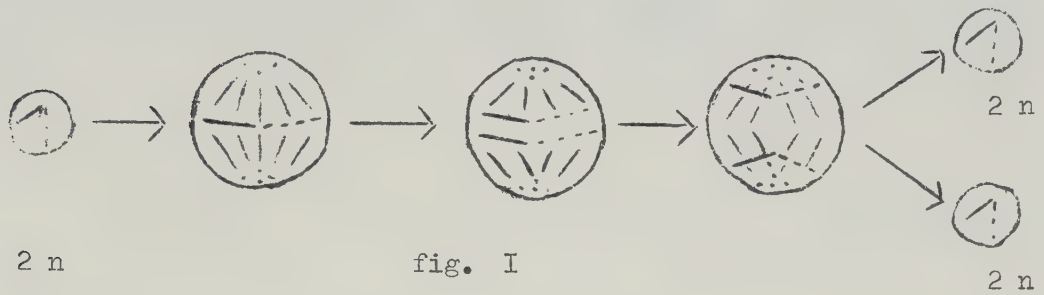
- . La prophase : le centrosome comporte 2 centrioles, autour de lui apparaît un rayonnement, c'est un aster. Le nucléole disparaît dans le noyau et les filaments de chromatine s'individualisent, ce sont les chromosomes qui sont clivés longitudinalement.
 - . à la métaphase la membrane nucléaire disparaît. Le fuseau achromatique se dessine avec les deux centrioles à ses deux extrémités, les chromosomes se placent en son milieu pour former la plaque équatoriale.
 - . à l'anaphase, les chromosomes, qui sont constitués de deux bras articulés autour d'un centromère, se fissent longitudinalement et chaque élément se dirige à l'un des pôles du fuseau.
 - . à la télophase on aura deux groupes de chromosomes près des deux asters, le noyau se reforme et les chromosomes perdent leur individualité, les nucléoles réapparaissent.
- Le centromère semble jouer un rôle capital dans la mitose, sa position sera à la base de la classification des chromosomes.

La méiose (fig. II) donnera des gamètes haploïdes à partir de cellules souches diploïdes. Elle sera la première division de la maturation, la deuxième étant une mitose équationnelle. La méiose comporte également quatre phases, mais il faut s'attarder sur la prophase qui sera toute différente de celle vue lors de la mitose. C'est dans cette phase que se produit le phénomène de crossing-over :

- . au stade leptotène les chromosomes sont repliés sur eux-mêmes.
- . au zygotène les chromosomes sont orientés vers le centrosome ; le nucléole augmente de volume et s'enrichit en A.R.N. Les chromosomes maternels s'apparient avec les chromosomes paternels.
- . au pachytène les chromosomes se raccourcissent et s'enroulent, c'est ce qu'on appelle les chiasmata.
- . au diplotène les chromosomes appariés suivent l'axe des chiasmata et se séparent.

Ici se produit le phénomène d'échange de matériel chromosomique puisqu'il y a rupture et soudure simultanée entre les deux chromosomes, c'est le crossing-over (fig. III - a, et b).

à la diacinèse, il y a raccourcissement des chromosomes, disparition des nucléoles, les chromosomes vont s'isoler les uns des autres. Métaphase, anaphase, télophase ne diffèrent peu de la mitose équationnelle.



Suivant que le crossing-over ait lieu avant (III a) ou après (III b) le clivage des chromosomes, nous obtiendrons des gamètes différents. De toute façon, il y a très peu de chance pour avoir deux gamètes semblables. Le crossing-over a autant de chance de se produire en un point du chromosome qu'en tout autre point de celui-ci ; or, les gènes étant répartis tout au long du chromosome, d'une façon linéaire, il y a d'autant plus de chance que deux gènes soient séparés, s'ils sont plus éloignés l'un de l'autre.

Encore une précision dans le cadre de ces divisions cellulaires: il faut rappeler que dans le sexe masculin, les différentes étapes de la gamétogénèse se font sans interruption à partir des spermatogonies et ce depuis la puberté (avant, la spermatogénèse est arrêtée au stade des spermatogonies) alors que dans le sexe féminin, la gamétogénèse est très avancée à la naissance, elle s'arrête en fin de la prophase méiotique et ne reprendra qu'à la puberté, d'où la grande fragilité de la gamétogénèse féminine.

2) Caryotypie -

C'est un arrangement ordonné des chromosomes d'une cellule obtenue le plus souvent par photographie.

Techniquement, on peut réaliser des cultures de cellules du sang circulant c'est-à-dire des cultures de globules blancs (MOORHEAD, NOWELL, MELLMANN, BATTIP, HUNGERFORD).

Il est possible d'obtenir des cultures de fibroblastes à partir du conjonctif (LEJEUNE, GAUTHIER, TURPIN).

On peut encore ^{faire} des cultures cellulaires à partir de biopsie cutanée ou encore à partir de cellules de moelle osseuse.

Les mitoses seront favorisées, puis bloquées au début de la métaphase (examen plus facile au stade de la plaque équatoriale).

On réalise l'éclatement de ces mitoses que l'on fixe. Ensuite, il faut étaler la préparation, éliminer les éléments pouvant gêner l'observation, puis colorer et photographier l'étalement. La colchicine sert à bloquer les mitoses, mais elle peut également modifier le développement de la mitose (parfois à l'origine de mutation).

On pourra réaliser des classifications de chromosomes en utilisant certains critères. Ainsi comme l'a montré DENVER (1960), on peut se baser sur la taille des chromosomes. De toute façon, ils seront rangés par paires en allant du plus grand au plus petit, et en les numérotant de 1 à 22, car l'on sait que le caryotype de l'homme se compose de 22 paires d'autosomes auxquelles s'ajoutent 1 paire de gonosomes qui sont les chromosomes sexuels XX pour la femelle et XY pour le mâle.

Le caryotype normal de l'homme comprend donc 46 chromosomes.

Il est possible de considérer la position relative du centromère sur le chromosome, on fera le rapport entre la longueur du petit bras et celui du chromosome dans son entier. Ainsi, selon PATAU, on pourra classer les chromosomes en 7 groupes, allant de A à G auxquels s'ajoutent les chromosomes sexuels.

- Le groupe A comprendra les paires 1 - 2 - 3, le groupe B les paires 4 et 5,
- le groupe C les paires 6-7-8-9-10-11-12 et X, le groupe D les paires 13-14-15,
- le groupe E les paires 16-17-18, le groupe F les paires 19-20 et
- le groupe G les paires 21-22 et Y.

Au sein du groupe D le centromère sera en position terminale, ces chromosomes seront appelés "grands télacentriques" ou "grands acrocentriques", les petits télacentriques seront ceux du groupe G.

Pour différencier les 3 paires du groupe D, on a pensé utiliser la présence ou non de "satellites" qui sont des amas de chromatine voisins des petits bras. Cependant, souvent cet amas est solidaire du bras du chromosome ce qui rend problématique cette distinction, plutôt arbitraire (PATAU).

Selon DENVER la distinction pourrait se faire selon la taille du chromosome, mais là encore, les différences étant si minimes, on ne pourra guère tenir compte de cet élément de longueur.

II - Le diagnostic cytogénétique de la trisomie D -

1) "Trisomie D libre"

On parlera de trisomie 13-15 ou de trisomie D, si l'on note la présence d'un chromosome supplémentaire à l'intérieur du groupe D qui sera alors composé de 7 chromosomes (caryotype à 47 chromosomes).

Cependant, la distinction entre les autosomes et les gonosomes n'est pas toujours aisée. De nombreux chromosomes peuvent s'enchevêtrer. Le développement des cultures n'est pas toujours facile.

D'autre part, il est important de retrouver l'aberration chromosomique sur de nombreuses mitoses.

Cependant, souvent on ne retrouvera que 46 chromosomes et pourtant le tableau clinique semblait évident. L'explication en est fournie par la translocation.

2) Trisomie D par translocation

Il faut rappeler ici quelques notions sur les mutations ; il s'agit du passage d'un gène normal à un gène muté. On passe brusquement d'un patrimoine héréditaire donné à un patrimoine héréditaire différent sans intermédiaires. Une telle transformation est toujours considérée comme accidentelle (DE VRIES 1901).

Les cellules ont d'autant plus de chance de subir une mutation que celles-ci sont plus âgées ou que la température du milieu augmente.

Dans la trisomie D par translocation, il s'agit vraisemblablement d'une mutation chromosomique. Que se passe-t-il exactement ?

Un fragment chromosomique ou tout le chromosome en excès se fixe sur un autre chromosome du groupe D ou d'un autre groupe. Si le chromosome en entier se fixe sur un autre chromosome du groupe D, le diagnostic est en principe facile (46 chromosomes). Par contre, si un fragment chromosomique se fixe sur un chromosome d'un autre groupe, le diagnostic cytogénétique sera très difficile, il faudra à ce moment, tenir compte du phénotype, or nous avons vu chemin faisant, les difficultés que celui-ci peut poser. De nombreux auteurs ont publié leur conclusion sur les translocations. Il faut citer OIKAWA, GROMULTS et HIRSCHORN (1962) qui ont constaté chez un enfant trisomique un caryotype à 46 chromosomes. Chez la mère, apparemment normale, il fut trouvé une translocation (45 chromosomes) : il manquait un chromosome du groupe D ; la grand-mère maternelle était également porteuse de la même aberration ; un oncle (ou une tante) décédé à la naissance, présentait vraisemblablement une trisomie D. La sœur de l'enfant trisomique est "porteur sain".

DILL et MILLER en 1963 publient un cas où cette fois, il s'agit du père qui est porteur de la translocation (45 chromosomes) ; le grand-père paternel était porteur également de la même aberration.

D'autres auteurs se sont attardés à de telles études (HECHT, PINKERTON, COHEN).

On constate donc que souvent il est retrouvé la même aberration chez l'un des parents (elle est transmise par les deux sexes), celui-ci étant cliniquement tout à fait normal.

Le caryotype comprendra 46 chromosomes chez le sujet porteur d'un tableau clinique de trisomie 13 en cas de translocation portant sur deux chromosomes du groupe D.

L'étude auto-radiographique de la chaîne d'ADN des chromosomes, montre que l'une des paires du groupe D termine son dédoublement plus tard que les autres, c'est la paire que l'on englobe dans le syndrome de la trisomie D 1.

Une telle aberration résulte vraisemblablement d'une perturbation méiotique se déroulant durant la gamétogénèse de l'un des parents.

Nous essayerons plus loin d'étudier le mécanisme de transmission et d'apparition de telles aberrations chromosomiques.

Nous avons vu que le caryotype peut donc révéler des variantes notables, puisque dans le cas de la trisomie D libre, il est dénombré 47 chromosomes, alors que dans le cas de la trisomie D partielle par translocation, il ne sera compté que 46 chromosomes ou même 45 chromosomes (double translocation D/D - COHEN 1968).

3) Trisomie D et mosaïques -

Qu'est-ce que l'on entend par mosaïque ?

C'est un organisme ou un tissu contenant deux ou plusieurs cellules de population différente.

La première description en fut faite par FORD - PALANI - BRIGGS - BISHOP en 1953 à propos d'un syndrome de Klinefelter (caryotype XX/XXY).

Les mosaïques sont fréquentes lorsque l'aberration chromosomique concerne les gonosomes ou chromosomes sexuels, mais elles sont beaucoup plus rares si elles portent sur les autosomes ou chromosomes somatiques.

Il faut ajouter que seront considérées comme des mosaïques, les cellules retrouvées sur la culture cellulaire de première lignée.

Dans la trisomie 21, CLARK, EDWARDS en 1961 publient l'observation d'un enfant à l'intelligence normale, mais qui porte les stigmates du mongolisme. Son caryotype montre une population cellulaire normale et une population cellulaire à 47 chromosomes (chromosome surnuméraire en 21).

GUSTAVSON montre chez un même individu :

- une population cellulaire normale
- une population cellulaire à 47 chromosomes (Trisomie 21)
- une population cellulaire à 48 chromosomes (Trisomie 21 + 1 chromosome du groupe 12 à 20).

WARKANY en 1964 montre chez un même sujet que les cultures de leucocytes sont normales, tandis que les cultures de fibroblastes montrent :

- une population cellulaire à 47 chromosomes (Trisomie 21)
- une population cellulaire normale.

Enfin, ZELLWEGER (1963) estime qu'il faudra trouver au moins 50 % de cellules trisomiques 21, si l'on veut être sûr du diagnostic.

On peut constater que le diagnostic cytogénétique dans certains cas de mosaïques devient extrêmement délicat. D'autant plus que le phénotype d'un tel individu est souvent beaucoup moins net que chez le mongolien typique.

En ce qui concerne la trisomie D, plusieurs auteurs ont publié des cas de mosaïques depuis 1960.

En 1962, il faut citer les études de UCHIDA, CONEN, mais surtout WARKANY qui décrit un cas où les dermatoglyphes montreront des plis palmaires transverses horizontaux, un triradius axial distal bilatéral. L'étude du caryotype fait sur des cultures de leucocytes donnera 70 % de cellules avec 47 chromosomes (trisomie D) et 30 % de cellules à caryotype normal. Sans discussion, nous pouvons parler ici de mosaïque de la trisomie D.

THERMAN, PATAU et son équipe en 1963 publient un cas où des dermatoglyphes montrent un triradius axial en position distale au niveau des paumes des deux mains. Au niveau de la plante des pieds, aucune image Af **s** n'est visible si ce n'est un arc A f. Les cultures tissulaires réalisées donneront les résultats suivants :

- . 55 % de mitoses ont un caryotype à 47 chromosomes, où un grand télocentrique est remplacé par un chromosome ressemblant au chromosome n° 3.
- . 45 % des mitoses ont un caryotype normal, mais un chromosome du groupe D n'a pas de petit bras.

le chromosome ressemblant au chromosome n° 3 pourrait provenir de la fusion centromérique de deux grands bras d'un chromosome D, ou ce serait un chromosome symétrique pour les grands bras, rapporté à son centromère.

En 1967, ENGEL publie un cas d'un garçon âgé de 22 mois, qui présente un retard mental évident et un syndrome polymalformatif faisant évoquer la Trisomie D.

Il faut noter l'absence de lésions cardiaques et la survivance à un âge avancé de l'enfant.

Le caryotype montrera 47 chromosomes dans la plupart des cellules étudiées (65 cellules sont analysées), le chromosome surnuméraire étant un grand acrocentrique du groupe D ; 10 cellules avaient 46 chromosomes, mais cinq d'entre elles se révélaient comme étant celles d'une trisomie D par délétion apparente dans les autres groupes. Dans toutes les cellules on retrouvera la formule gonosomique XY.

Le caryotype montrant une mosaïque semble suivre le phénotype qui est atypique ou plutôt assez incomplet par rapport au tableau clinique type, ceci étant presque toujours vérifié dans de telles observations.

En novembre 1967, MIRIAM et WILSON et son équipe signalent l'observation d'une fille dont les cultures de globules blancs et de moelle osseuse montrent un caryotype à 46 chromosomes qui sera retrouvé sur les cultures de sang dans 59 cellules alors que 24 cellules montrent une translocation C/D.

Pour la culture de moelle osseuse, sur 9 cellules, 6 montrent un caryotype à 46 chromosomes et 3 une translocation C/D.

Enfin, des cultures de fibroblastes seront elles toutes identiques, puisqu'elles montreront une translocation C/D sur les 22 cellules étudiées. Les Auteurs pensent qu'il y a un échange entre la chromatine d'un chromosome D et celle d'un chromosome C, ceci durant l'anaphase de la mitose lors de la séparation après fission de chaque moitié du chromosome. Cependant, d'autres explications peuvent être envisagées, nous en reparlerons plus loin, lors de l'étiopathogénie de la maladie.

Dans ces trois premiers paragraphes, nous avons vu que le caryotype pouvait prendre trois aspects différents :

On parle de trisomie D libre, de trisomie D par translocation et de trisomie D par mosaïque .

Avec SMITH, PATAU et THERMAN, nous parlerons de trisomie partielle chaque fois que nous aurons la présence anormale d'un fragment chromosomique supplémentaire au caryotype de 46 chromosomes, ce fragment pouvant être inséré sur un autre chromosome (translocation à 46 chromosomes). Donc chaque fois que l'on retrouve quelques unes des malformations décrites dans le tableau de la trisomie D, on pourra suspecter une trisomie partielle, qui après étude du caryotype, pourra par exemple, se confirmer comme étant une trisomie par translocation.

JACOBSON, publie en 1963, une observation montrant l'existence d'une trisomie D partielle résultant d'une translocation héréditaire.

Le phénotype d'une trisomie partielle sera donc identique au phénotype de la trisomie complète ou ne comportera que quelques éléments de celle-ci, le caryotype aura 47 chromosomes avec une délétion plus ou moins importante du chromosome supplémentaire pouvant aller jusqu'à la translocation (46 chromosomes).

4) Trisomies associées -

Elles existent très rarement, on peut citer les associations de trisomie D et de trisomie G d'après GUSTAVSON, où l'enfant décrit cliniquement n'est pas mongolien. On cite des associations avec la trisomie 16/18 ou trisomie E ; les associations peuvent se retrouver chez le même individu ou encore, dans la même famille.

De telles observations sont rares actuellement.

- 5) Enfin, il faut encore souligner ici l'existence de cas où le phénotype sera extrêmement évocateur du syndrome, mais où le caryotype sera tout à fait normal. L'observation d'un de nos deux cas, chez qui l'arhinencéphalie, les malformations faciales et la cardiopathie cardiaque font fortement évoquer le diagnostic de trisomie D, révèle un caryotype tout à fait normal. D'autres auteurs ont trouvé des cas semblables ; ainsi on peut citer ici HAWORTH, LANDAU, MARSHALL, TELLER et WALBAUM.

De toute façon, le caryotype doit être fait quand on suspecte une trisomie D. On a vu les possibilités de formes familiales ; il faudrait faire le caryotype des parents et de toute la fratrie et remonter à trois générations ou plus, pour mieux suivre dans ces cas les modifications du patrimoine héréditaire.

Ces exemples de caryotypes normaux avec des faits cliniques troublants, amènent à chercher quelque chose de plus que le caryotype pour établir un diagnostic certain. Ainsi on peut avoir recours à la présence de ces ectopies tissulaires des organes nerveux, qui semblent caractéristiques de la maladie. Cependant, de telles constatations ne pourront être faites sur le vivant.

CHAPITRE IV -

Il faut maintenant essayer de comprendre quels sont les mécanismes qui sont susceptibles de déclencher l'apparition de la trisomie 13/15.

On mettra d'abord en évidence le processus d'apparition du chromosome surnuméraire à l'aide de l'étude du caryotype des parents, celui-ci pouvant être anormal dans certains cas. Dans un deuxième temps, on s'attache à expliquer le mécanisme du déséquilibre de l'embryogénèse duquel résultera le phénotype de la maladie.

1) Rappel - généralités étiologiques -

Mais avant d'étudier la pathogénie à proprement parler, rappelons que GEOFFROY SAINT-HILAIRE avait déjà noté l'intérêt tératologique de l'association de malformations congénitales du squelette, des viscères et de l'encéphale.

A l'époque, l'étude chromosomique n'était pas encore mise en lumière on parlait de "Typus Rostockiensis" (HOVELS et MULLEREISERT) à propos de la triade micrognathie, hexadactylie - anomalies génitales diverses (utérus bifide, cryptorchidie, etc...)

Enfin, en 1953, avec LEJEUNE et TURPIN, ce fut le début de l'étude cytogénétique, et là, il semble qu'un grand pas en avant fut réalisé du point de vue de l'étiologie de la maladie.

Rappelons la proportion de un cas sur 14.500 naissances environ (CONEN, ERKMANN), l'âge de la mère et du père qui est habituellement plus élevé que dans la moyenne des naissances. Il faut signaler que souvent il n'a pas été possible de savoir s'il y a eu ou non des antécédents d'irradiation paternelle ou maternelle avant ou pendant la conception. Notons encore la fréquence de la trisomie D dans les grandes fratries. En ce qui concerne la gestation, le plus souvent elle semble avoir été menée à terme, dans les autres cas, la durée n'a pas été précisée.

Le poids de naissance est souvent bas (2 kg à 2,5 kg), ce qui pourrait correspondre à l'arrêt ou au retard de maturation de l'embryon (nous en reparlerons plus loin).

2) Phénotype de la famille : parents et fratrie -

Il est noté que les parents semblent dans la plupart des observations rapportées, être en bonne santé, ne pas être porteurs de malformations congénitales. Aucun cas de consanguinité n'a été signalé jusqu'à maintenant.

Dans le cadre de l'étude de la descendance, on ne signale que quelques cas où le grand-père est mort de maladie polykystique du rein (SMITH), où le frère présentait une idiotie phénylpyruvique (ATKINS), où le frère était retardé mental (TOWNES), où la soeur présentait un syndrome de Turner (THERMAN), où un cousin était porteur d'un spina-bifida (PATAU), où un frère montrait une microcéphalie et un méningoencéphalocèle (SHADE), où dans la fratrie on retrouve un frère atteint de la maladie " du criduchat " (LEJEUNE), où deux soeurs avaient une arhinencéphalie avec hypotélorisme, bec de lièvre médian et palais ogival (DE MYER), la tante paternelle étant morte avec des malformations qu'il n'a pas été possible de contrôler.

3) Pathogénie des aberrations chromosomiques -

On a vu que le phénotype des parents, sera, sauf quelques exceptions, normal.

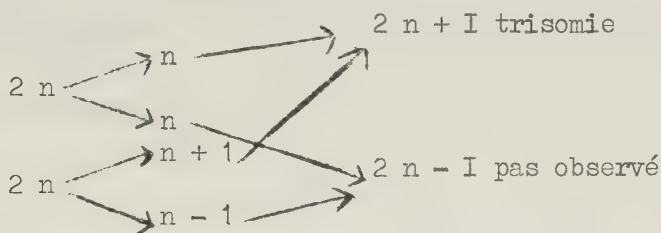
Quant à leur caryotype, il n'en sera pas toujours de même, et dans de nombreux cas, il sera retrouvé des translocations chez l'un des ascendants, que ce soit en première génération, ou même plus avant dans l'arbre généalogique, la translocation portant bien sûr sur un des chromosomes 13/15, et ce sera à ce moment, la même translocation que l'on retrouvera chez l'enfant atteint de trisomie D, mais avec un chromosome de plus dans le caryotype.

a) Etudions le mécanisme d'apparition du chromosome surnuméraire dans le cas d'une trisomie D libre (caryotype à 47 chromosomes), le caryotype des parents étant normal.

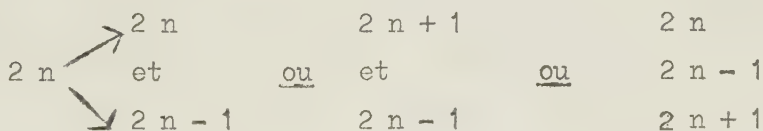
Nous avons vu plus haut que lors de la méiose, la paire chromosomique se dédouble, chaque élément se séparant nettement l'un de l'autre, pour se recombinaison durant le crossing-over (anaphase). Il peut se produire une délétion d'un fragment du bras long du chromosome 13/15 et une non-disjonction de la paire en question. Ainsi, cette anomalie de la gamétogénèse de l'un des parents pourra lors de la fécondation avec un sujet aux gamètes ayant subi une ségrégation normale, donner naissance à un enfant trisomique.

Or, on sait que l'ovogénèse est particulièrement sensible chez la femme, puisque de la naissance à la puberté, la méïose sera interrompue et restera au stade de préméïose. Donc il semble plus probable que l'anomalie se situe chez la mère qui pourra subir des agressions diverses virologiques, bactériologiques, radiations ionisantes, etc...

On a constaté l'existence de trisomie 13, de trisomie 18 et de trisomie 21. Il semble que les trisomies affectant les autres paires chromosomiques ne soient pas compatibles avec la vie, car il n'y a pas de raison pour que la non disjonction méïotique ne porte pas sur d'autres paires. Les modifications somatiques retrouvées dans la trisomie D ne sont compatibles qu'avec une survie courte, car les anomalies cliniques constatées sont assez graves. Elles sont dirigées, selon l'étude des "cartes chromosomiques", par des gènes bien déterminés sur le chromosome surnuméraire 13/15. Il faut supposer que les gènes situés sur les autres chromosomes, que ceux des groupes D, E et G, dirigeront l'induction de territoires somatiques trop importants pour que leur perturbation puisse être compatible avec une survie même très courte.



b) Dans le cas des mosaïques, on pourra penser que c'est durant la mitose qu'il se produit un trouble de la ségrégation chromosomique. Ce qui donnera après une fusion des gamètes un oeuf à $2n$ chromosomes. Ce dernier se divisera et au cours de ses mitoses, il peut se produire une non-disjonction, d'où :



On pourra ainsi obtenir des mosaïques 46/45 ou 47/45 ou 47/46/45.

Ici la différence est importante par rapport au trouble constaté dans la trisomie D libre. En effet, alors que dans le premier cas, la non-disjonction chromosomique se fait lors de la méïose, donc avant fécondation au niveau du gamète, dans le deuxième cas, la mosaïque s'explique par une non-disjonction durant la mitose, après fécondation, donc au niveau de l'oeuf.

Enfin, deux cas de double trisomie et double trisomie mosaïque (ZELLWEGER 1968) nous montrent, dans ces cas rares, que un gamète contenant un chromosome supplémentaire, fertilisant un ovule avec un chromosome supplémentaire d'autre espèce, nous donnera un individu porteur d'une double trisomie (E et D), ou alors il peut se produire une fusion d'un gamète "doublement aneuploïde" à 25 chromosomes avec un gamète "euploïde" à 23 chromosomes.

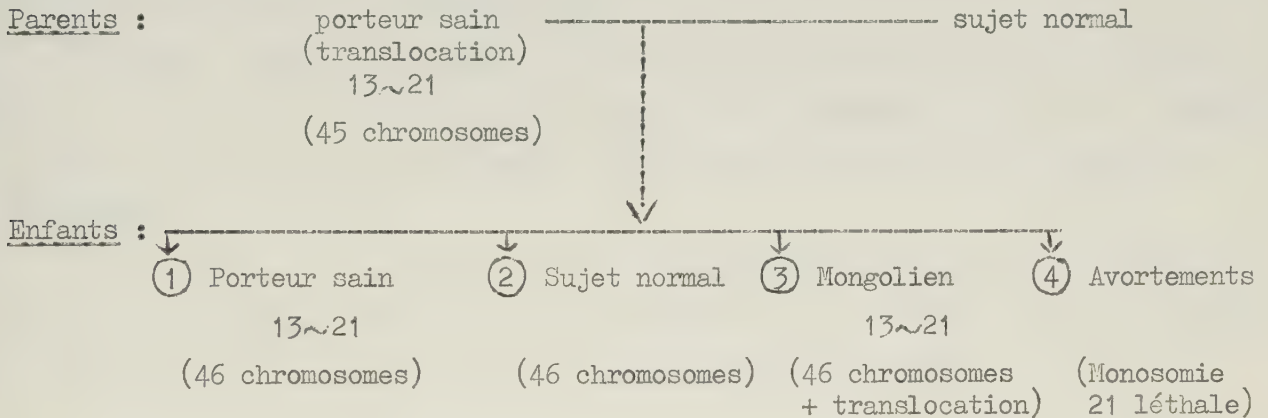
Ici, nous avons de nouveau un phénomène de non-disjonction chromosomique.

Dans le cas de double trisomie C et D, et mosaïque associée, les auteurs supposent que de nombreuses non-disjonctions mitotiques ont lieu chez un zygote initialement euploïde ou que la perte de chromatines survient durant de nombreuses mitoses chez un zygote qui avait initialement une double trisomie.

c) Etude de la pathogénie des translocations.

- En 1962, MACINTYRE, STAPLES, STEINBERG, HEMPAL publient le cas d'une translocation familiale 13~21.

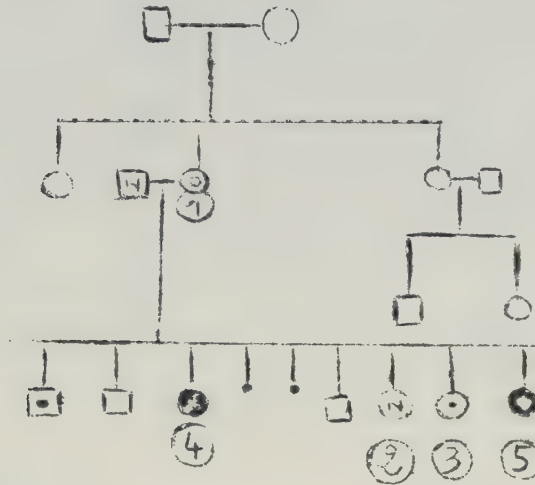
En effet, il reconstitue ainsi l'arbre généalogique :



Ceci montre donc nettement que en cas de translocation chez un sujet porteur de trisomie D, le caryotype des parents montre la présence d'un porteur sain de la translocation (pas d'altération du phénotype). En outre, la descendance comprendra plusieurs catégories d'individus (voir tableau) suivant la modalité de la ségrégation, qu'elle soit normale (1) (2) ou anormale (3) et (4).

Il n'apparaît donc pas de trisomie 13 lors d'une telle translocation 13~21.

- Un autre cas de translocation familiale 5~13 (LEJEUNE, LAFOURCADE, BEYER, TURPIN, en 1964) permet de dresser l'arbre généalogique suivant :



La mère (1) portait une translocation 5~13, car on notait la présence d'un bras court amputé de moitié en 5 et un excès de longueur du chromosome 13.

Le père avait un caryotype normal.

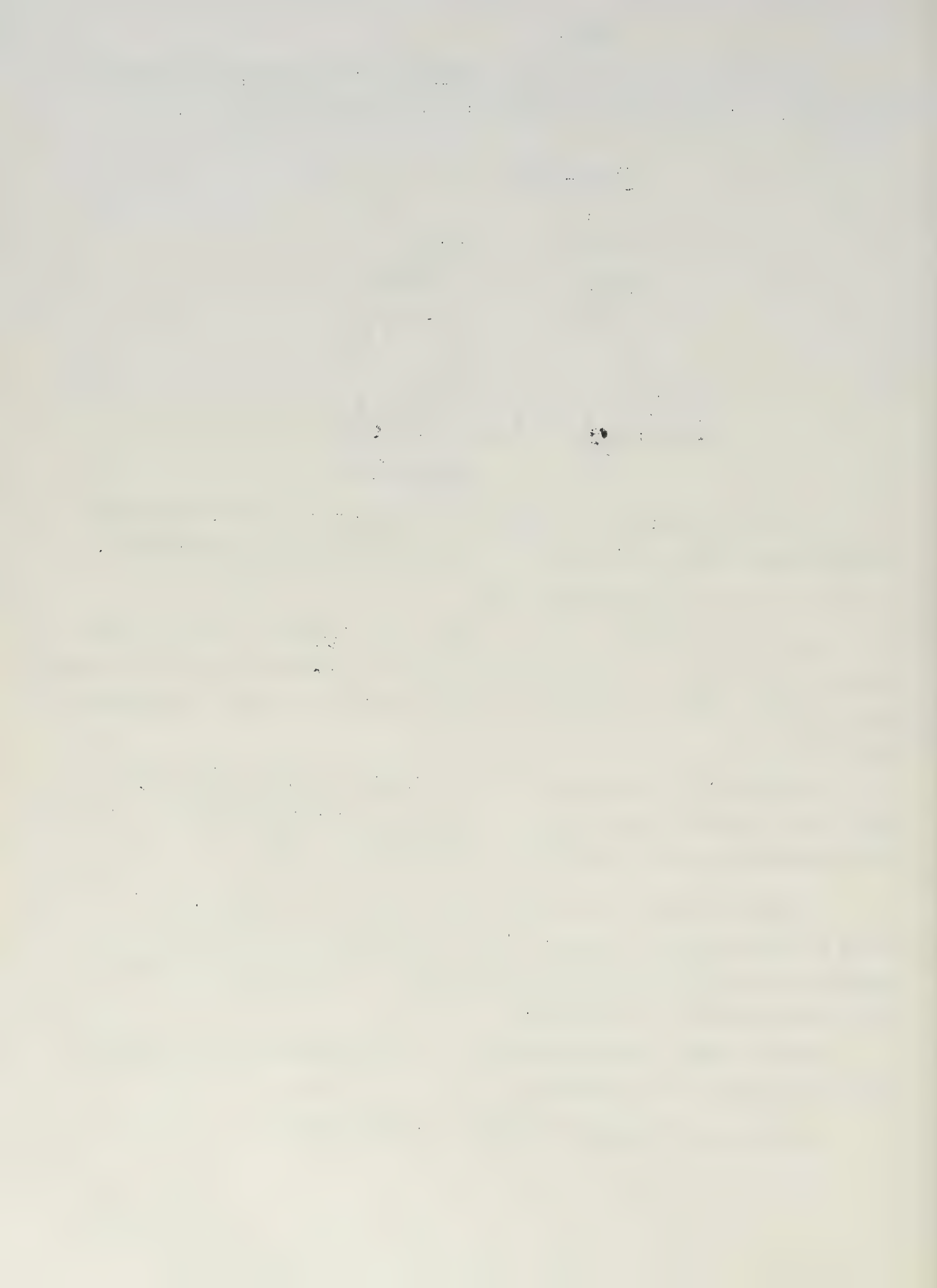
Dans la fratrie, on retrouve un enfant normal (2), une monosomie maladie "du cri du chat" (3), avec délétion du bras court du chromosome en 5, et 2 trisomies partielles (4) et (5), où l'on trouve une translocation 5~13 avec un chromosome en 5 normal.

La délétion du chromosome en 5 et la trisomie réciproque (4) et (5) pourraient selon LEJEUNE, être un équivalent humain des caractères haplo IV et triplo IV de la drosophile (études de MORGAN et collaborateurs dès 1810).

- D'autres auteurs ont étudié de telles anomalies familiales. Ainsi HARRIS & WALKER montrent l'existence d'une translocation sur trois générations ; PRADER qui met en évidence une translocation à 45 chromosomes chez la mère de trois enfants, porteur de trisomie D.

OIKAWA, COOPER, HINSCHORN publient un cas de trisomie 13 par translocation entre deux chromosomes du groupe D.

Le tableau généalogique donnerait le schéma suivant :





- G Grossesses en cours
- Trisomie D avec translocation D~D (46 chromosomes)
- Porteur de la translocation D~D (45 chromosomes)
- Caryotype normal (46 chromosomes)
- ◆ Nouveau-né trisomie D probable.

La translocation provoque des modifications positionnelles des gènes 13, 14 ou 15.

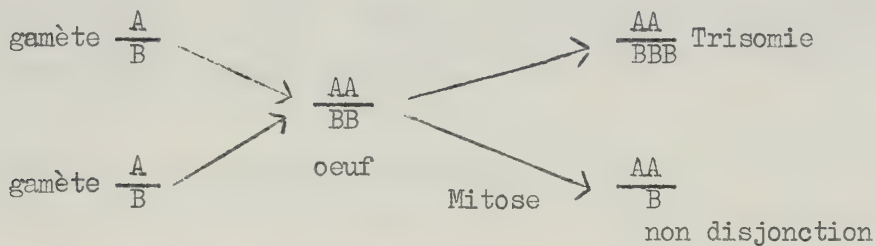
Elle est responsable des troubles géniques car il y a délétion, même si on ne le constate pas nettement sur le caryotype.

Ainsi la trisomie 13 n'apparaît que si la translocation a lieu entre deux chromosomes du groupe D. Ceci pouvant résulter d'une malségrégation chez un porteur de la translocation.

d) Cependant, il a été publié des cas de trisomies familiales, où on ne trouve pas de translocation chez un des parents ; il faut penser que dans le caryotype des parents, l'existence de cellules trisomiques ou même tétrasomiques, seraient responsables de l'apparition d'enfants trisomiques (études de SMITH, PATAU, THERMAN en 1962) ; bien qu'aucune anomalie ne soit cliniquement décelable dans une telle ascendance.

On distingue donc nettement deux types de troubles différents au niveau des chromosomes, qui permettent d'expliquer la naissance des trisomies D :

1) Si l'on a un sujet trisomique porteur d'une trisomie D libre (47 chromosomes), l'aberration chromosomique proviendra d'une non-disjonction à la méiose durant la gamétogénèse de l'un des parents. Cependant, la non-disjonction peut aussi avoir lieu au cours de la ~~division~~ mitotique de l'oeuf, ceci pouvant se figurer comme suit, A représentant les chromosomes, autres que ceux du groupe D :



Nous obtenons : 1 trisomie + une élimination $\frac{AA}{B}$ haploïde.

2) Si l'on a un sujet trisomique porteur d'une translocation (46 chromosomes) avec pour ascendance un parent porteur de la même translocation, l'aberration proviendra aussi d'une non-disjonction à la méiose durant la gamétogénèse.

Dans les autres cas (non familiaux), on peut penser que l'anomalie de structure apparaît "de novo".

3) Si l'on a un sujet trisomique à l'état de mosaïque, l'aberration s'expliquera par une non disjonction au cours d'une des mitoses lors du développement de l'oeuf, (donc après fécondation).

Les études de LEJEUNE, TURPIN, WOLFF, SHARER, avaient permis dès 1961 de mettre ces deux types de phénomènes en lumière à propos de l'étude de jumeaux monozygotes hétérocaryotes :

1er Cas : 2 jumeaux monozygotes

- { le 1er sexe masculin XY
- { le 2ème syndrome de Turner XO
- { + une classe haploïde, non viable.

2ème cas : 2 jumeaux monozygotes

- { 1 mongolien
- { 1'autre normal (perte d'un chromosome surnuméraire).

Pour le premier cas, il s'agit d'une non-disjonction mitotique.

Dans le deuxième cas, c'est une non-disjonction méiotique.

Que se passe-t-il exactement durant la mitose et la méiose pathologique? Nous avons vu que c'est au stade de l'anaphase que se produit le **crossing-over** (méiose) et il semble, d'après plusieurs Auteurs (OHNO d'une part, FERGUSSON, SMITH, HANDEMAKER de l'autre) que le rôle des satellites, près des petits bras, serait capital lors du regroupement des paires chromosomiques. Peut-être, est-ce là qu'il faut rechercher l'origine de la non-disjonction, sans oublier bien sûr, toute l'influence du milieu extérieur : température, rayonnements, agents chimiques, virologiques, bactériologiques, etc...

4) Pathogénie du déséquilibre embryogénique -

L'aspect clinique de la maladie semble donc être déterminé par la présence en trois exemplaires de gènes portés par les grands bras d'un chromosome du groupe D (HECHT & COLL.).

Les études de HUEHNS en 1964 portent sur l'étude de l'hémoglobine fœtale, qui est présente en quantité importante chez l'enfant, porteur de la trisomie D, et sur l'Hb adulte qui en est pratiquement absente. Il semble que cette Hb soit sous la dépendance des gènes α et ϵ qui se trouvent sur les loci du chromosome ; α serait un gène contrôlant la structure d'une chaîne de globine normale.

Le mécanisme initial de la synthèse de l'hémoglobine A peut être stoppé, celle-ci étant dirigée par certains gènes. Le "matériel génique" en triple exemplaire responsable de cette synthèse pourrait donc altérer la synthèse protéique de l'acide ribonucléique, celle-ci étant induite par l'acide désoxy-ribonucléique.

En se basant sur le syndrome clinique et biologique de la maladie, on serait tenté de faire une cartographie détaillée du chromosome 13 et on pourrait à chaque caractère anormal faire correspondre un gène. Mais ceci serait entaché d'erreurs car un gène peut influencer des caractères différents et un même caractère dépend dans sa réalisation, de plusieurs gènes.

MOTTET a montré que dans la trisomie D de la 5ème à la 6ème et même jusqu'à la 8ème semaine, le développement embryologique de l'encéphale, plus particulièrement du rhinencéphale et des organes commissuraux, et du massif crânien, frontal, ethmoïde, sphénoïde, est retardé, et sera donc incomplet. Or dans la neurula, ces éléments proviennent d'une formation commune : la plaque préchordale.

De même, le développement des bourgeons de la face sera retardé. Ces organes proviennent d'une expansion du mésoblaste latérochordal.

Au niveau du système osseux, les polydactylies proviennent d'un retard du processus d'ossification.

Au niveau du tube digestif, du mésentère et du diaphragme, il s'agirait d'un retard du développement des somites mésodermiques.

Au niveau de la rate et du pancréas, il s'agirait d'un trouble de migration des bourgeons mésenchymateux appendus au tube digestif.

Au niveau du système uro-génital, il s'agirait d'une hyperplasie du repli mésenchymateux du tractus uro-génital.

Enfin, au niveau du coeur, il s'agirait également d'une hyperplasie du mésenchyme de la couche endocardique.

Pour l'extrémité céphalique, il est nettement établi que les aberrations chromosomiques sont responsables d'une altération de la plaque préchordale.

Pour le reste des anomalies constatées et en particulier, pour l'existence des ectopies tissulaires du tissu nerveux, du tissu splénique et rénal, il ne semble pas que l'on puisse clairement expliquer leur présence. Cependant, cet élément semble pouvoir affirmer le diagnostic parce qu'il est pathognomonique de la maladie, bien plus que ne pourraient l'être les autres lésions constatées dans d'autres affections que la trisomie D.

De nombreuses anomalies cliniques semblant être inconstantes, on pourrait penser, d'après WALBAUM, que le syndrome clinique proviendrait de l'existence d'un gène récessif en double exemplaire, chez le parent ayant fourni la non-disjonction lors de la deuxième division méiotique, division pendant laquelle se fera la division équationnelle et non réductionnelle.

On peut enfin signaler que quelques observations furent publiées, associant une leucose chez un enfant porteur de trisomie D. SHADE, SHALLER, SHUTZ ont rapporté l'existence d'une leucose myéloïde congénitale chez un sujet porteur d'une trisomie D.

Chez les mongoliens, on avait déjà noté l'existence de telles associations (INGALLS d'une part, NOWELL et HUNGERFORD de l'autre) et on avait découvert dans ces cas, le "chromosome Philadelphie" provenant de l'amputation partielle d'un grand bras d'un chromosome 21/22, ce chromosome n'étant retrouvé que dans des cellules sanguines ou de moelle osseuse.

Actuellement trop peu de cas ont été publiés pour pouvoir conclure à une prédisposition dans l'apparition de leucose chez les sujets atteints de trisomie D.

C O N C L U S I O N :

Notre étude nous permet de dégager les points suivants :

1. Il a été présenté un cas de trisomie D manifeste et un cas de pseudo-trisomie où le syndrome polymalformatif, se rapprochant beaucoup du phénotype de la trisomie D, s'accompagne d'un caryotype normal.
2. Le tableau clinique, d'après les cas publiés jusqu'à ce jour, montre les anomalies pouvant être retrouvées chez de tels enfants. Le diagnostic de la maladie est facile si le tableau est complet, si le caryotype est à 47 chromosomes, le chromosome surnuméraire étant en 13, 14 ou 15. Parfois, au contraire, le caryotype se révèle être normal alors que l'aspect clinique de l'enfant est évocateur de trisomie D, c'est le problème des phénocopies.
3. Quant à l'étiopathogénie, il est montré que la trisomie 13 par translocation $D \sim D$, provient souvent d'une translocation chez l'un des parents (cas familiaux), la trisomie 13 par translocation avec un chromosome d'un autre groupe n'ayant pas encore été constatée. Le mécanisme d'apparition de l'aberration provient d'une non-disjonction à la méiose lors de la gamétogénèse de l'un des parents. Dans le cas d'une trisomie 13 libre, l'aberration chromosomique provient également d'une non-disjonction à la méiose lors de la gamétogénèse de l'un des parents ou d'une non-disjonction au cours de la division mitotique de l'oeuf. Dans le cas de mosaïque, l'aberration chromosomique s'explique par une non-disjonction au cours d'une des mitoses lors du développement de l'oeuf.

Vu

Strasbourg, le

LE PRESIDENT DE THESE

Vu et approuvé

Strasbourg, le

LE DOYEN DE LA FACULTE DE MEDECINE

B I B L I O G R A P H I E

- - -

ADELMANN H.B.

The problem of cyclopia.

Quart. Rev. Biol. - 1936 - Tome 2. p. 161-182.

1936 - Tome 2. p. 284-304.

ANDRE - THOMAS - GRUNER J.

Un cas de microcéphalie avec malformations complexes.

Ann. Méd. 1951 - Tome 52 - p. 5 - 31

ATKINS L. - ROSENTHAL M.K.

Multiple congenital obnormalities associated with chromosomal trisomy.

New. Engl. - J. Med. 1961, 265, p. 314-318.

ATKINS L. et Coll.

Probable 3/13-15 chromosome translocation with DI trisomy Syndrom.

J. Pediat. Nov. 1965 - 67 - p. 874-7.

BAIN AD et Coll.

Normal trisomy 13-15 mosaicism in two infants.

Arch. Dis. Child. 1965 - 40 - P. 442-5.

BARTHOLIN Thomas

Historarium - Anatomicarum Rariorum Centuriom.

Copenhage P. Hakii - Tomes 3 et 4.

BECAK W., BECAK ML - ANDRIADE J.D.

Extraacrocentric chromosome in a case of geant cavernous hemangioma with 2^{aire} trombocytopenie.

Lancet 1963 - 2 - p. 468-469.

BECAK W., BECAK ML. - SCHMIDT B.J.

Chromosome trisomy of 13/15 in two cases of generalised congenital analygesi.

Lancet 1963, I, p. 664-665.

BECKER K.L., BURKE EL., ALBERT A.

Double autosomal trisomy.

Proc. Mayo. Clin. 1963, 38, p. 242-248.

BENSON PF.

Protéin et R.N.A. synthetis in trisomie Down's syndrom leucocyts.

Nature (London), Sept. 1967, 215, p. 1290-I.

BERGER R.

Contribution à l'étude cytogénétique des leucémies humaines.

Thèse méd. Paris 1963.

BEST E.

Zur frage des Cyclopie und der Arhinencephalie.
Brit. Med. J., 1962, 2, p. 378

BLANCK C. et Coll.

Trisomy 13/15.
Report of a case with clinical cytogenetic and pathologic findings.
Acta Path. Microbial. Scand. 1964, 60, p. 36-46

BLATTERER R.J.

Chromosomes in chronic myeloid leukemia and in acute leukemia associated with mongolism.
J. Pédiat., 1961, 59, 145-148

BOOK J.A., SANTESSON B.

Malformation syndrome in man associated with triploidy
Lancet 1960, I, 858-859.

BRAY P.F., et Coll.

A probable autosomal trisomy translocation in an infant with multiple congenital anomalies.
J. Pédiat., 1963, 63, 714.

BUEHLER E., BODIS I., ROSSIER R., STALDER G.

Trisomie 13-15 mit cebocephalie.
Ann. Paediat. 1962, 199, p. 198-205.

CABANNE F., MICHIELS R., OUSSERRE P., BASTIENH et JUSTRABO E.

Trisomie 13 et lésions des gros vaisseaux de la base du coeur (Dijon).
Ann. Path. 1967, 12, p. 311-324.

CHAPTAL J. et Coll.

Translocation between 2 chromosomes of group. 13/15 in the mother of a mongoloid with regular trisomy 21.
Arch. Franc. Pédiat., Jan. 1965, 22, p. 35-9

COHEN MM et Coll.

Trisomy D 1 with two D/D translocation chromosomes. Report of a case
Amer. J. Dis. Child. 1968, 115, p. 185-190.

CONEN P.E., PHILLIPS K.G., MAUTNER L.S.

Multiple developmental anomalies and trisomy of 13/15 group chromosome ("D" Syndrome).
Canad. Med. Ass. J., 1962, 87, p. 709-712

CONEN P.E., ERKMAN B., METAXOTON C.

The D syndrome.
Amer. J. Dis. Child. 1966, III, p. 236-247.

CONEN P.E., ERKMAN B.

Frequency and occurrence of chromosomal syndromes. I. D. Trisomy.
Amer. J. Hum. Genet. 1966, 18, p. 374-386.

DEJEAN CH., HERVANET Fr., LEPLAT G.

Embryologie de l'oeil et sa tératologie.
PARIS, Masson 1958, 728 p.

DE MYER W., ZEMAN W., CARDELLA-PALMER C.

Familial alobar holoprosencephaly (arhinencephaly) with median cleft lip and palate.
Neurology 1963, 13, p. 913-918.

DE MYER W., ZEMAN W., CARDELLA-PALMER C.

The face predicts the brain = diagnostic significance of median facial anomalies for holoprosencephaly (arhinencephaly).
Pediatrics 1964, 34, p. 256-263.

DE MYER W.

A 46 chromosomes cebocephaly with remarks on the relation of 13/15 trisomy to holoprosencephaly (arhinencephaly).
Ann. Pediat. 1964, 203, p. 169-177.

ENGEL E. & Coll.

Three unusual trisomic pattern in children. Normal XY/D trisomy mosaic.
American J. Dis. Child. 1967, 114, p. 322-328.

EDWARDS JR.

Terminology of trisomic syndrom.
Lancet 1963, 2, p. 197-198.

EDWARDS JH., HORNDEN DG., CAMERAN AH., GROSSE K.M., WOLFF OH.

A new trisomic syndrom.
Lancet 1960, I, 787-790

FERGUSON-SMITH MA., HANDMAKER SD.

Observation on the satellited human chromosomes.
Lancet 1961, I, p. 638.

FERGUSON-SMITH MA., HANDMAKER SD.

The association of satellited chromosomes with specific chromosomal regions in cultured human somatic cells.
Ann. Hum. Genet. 1963, 27, p. 143-156.

GAGNON J.

Les chromosomes de l'Homme I
Un. Med. Can. 1960, 89, p. 1287.

GAGNON J.

Les chromosomes de l'Homme II.
Un. Med. Can. 1961, 90, p. 1183.

GEOFFROY ST HILAIRE I.

Des monstres cyclocéphaliens.
T 2 Baillière, PARIS, 1836, p. 375-420.

GEOFFROY SAINT HILAIRE I.

Des causes des anomalies.
T 3 BAILLIÈRE, PARIS, 1836, p. 471-473.

GILGENKRANTZ G., OLIVE D. et PIERSON M.

Les aberrations chromosomiques.
Ann. Méd. NANCY, 1963, 2, p. 1029.

GINSBURG J., PERRIN E.V.D.,

Ocular manifestations of 13/15 trisomy.
Arch. Ophthalmology 1965, 74, p. 487-495.

GUSTAVSON K.H. et Coll.

Diverse chromosomal anomalies in two siblings.
Acta Paediat. (Stockholm), Jul. 1964, 53, p. 371-6.

HALL B.

Delayed ontogenesis in human trisomy syndroms.
Hereditas 1965, 52, 334-344.

HAUSCHTECK E. et Coll.

Siblings with different types of chromosomal aberrations due to
E.-E.- translocation of the mother.
Cytogenetics (Basel), 1966, 5, 281-94.

HAWORTH J.C., MEDOVY H., LEWIS J.A.

Cebocephaly with endocrine dysgenesis.
J. Ped. 1961, 59, p. 726-733.

HECHT F. et Coll.

The radiologic phenotype of the D 1 trisomy syndrom.
Abnormalities of the ribs and pelvis.
J. Ped. 1965, 67, 870-4.

HECHT F. et Coll.

Phenotypic differentiations of autosomal chromosomal abnormalities.
Anomalies on the gross radiologic autopsy cellular and molecular
levels in the D 1 (13-15) trisomy syndrom.
Alabama J. Med. Sci., 1966, 3, 489-92.

HEMET J. et Coll.

Trisomy 13 from a structural aberration.
Ann. Anat. Path. (PARIS), 1967, 12, 101-4.

HÖVELS D., MULLEREISERT F.

Der "Typus Rostockiensis" als charakteristisches Kombinations bild multipler Missbildungen (Polydaktylie, Hypospadie, Kryptorchismus und Mikrogathie).
Z. Kinderheilk., 1965, 77, 454.

HUEHNS DR., LUTZNER M., HECHT F.

Nuclear abnormalities of the neutrophils in D 1 trisomy syndrom.
Lancet 1964, 1, 589-90

HUEHNS ER. et Coll.

Developmental hemoglobin anomalies in a chromosomal triplication D 1 trisomy syndrom.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA, Jan. 1964, 51, 89-97.

JACOBSEN P., DUPONT A., MIKKELSEN M.

Translocation in the 13-15 group as a cause of partial trisomy and spontaneous abortion in the same family.
Lancet 1963, 2, 584-5.

JONGBLOET P., Von WINCKEL H., ADRIANENSSSENS K., HOOFT C.

Sporadic trisomy D With translocation D/D.
Helv. Paed. Acta., 1964, 19, p. 121-126.

KAHN Cl.

Trisomies 13/15 et 16/18.
Thèse Nancy 1964.

KAKULAS B.A., ROSMAN N.P.

13/15 Trisomy in eight cases of arhynencephaly.
Lancet 1965, 2, p. 717-718.

KIOSOGLIOU KA., ROSENBAUM E., MITUS W.J., DOMESHEK N.

Multiple chromosome aberration in Down's syndrom associated with twinning and acute granulocyte leukaemie.
Lancet 1963, 2, 944-5.

KUNDRAT H.

Arhinencephalic als typische Art von Missbildung.
Wien. Med. Bl., Edit. 1882, 45, 1395.

LANDAU J.W., BARRY J.M., KOCH R.

Arhinencephaly
J. Pediat. 1962, 62, 895-900.

LAFOURCADE J. et Coll.

Trisomie 13-15.

Revue du Praticien 1964, 14, p. 1636.

LAFOURCADE J. et Coll.

Chromosome abnormalities and human diseases. Contribution to the anatomical study of trisomy 13.

Bull. Soc. Med. Hôp. PARIS, Mai 1964, 11, 383-99.

LEE CSN, BOYER JH., BOWEN P., WEATHERALL D., ROSENBLUM H.,
CLARCK D.B., DUKE J.R., LEBORO C., BIAS W., BORGAONKAR DS.

The D 1 Trisomy syndrom : Three subjects with unequally advencis development.

Bull. John. Hopkins. Hospital 1966, 118, p. 374-394.

LEJEUNE J. et Coll.

Familial segregation of a 5/13 translocation determining partial monosomy and a trisomy of the short arm of the 5 chromosome "cat cry" disease and its recepocal.

C.R. Acad. Sci. (PARIS) Jun. 1964, 258, p. 5767-70

LEJEUNE J., LAFOURCADE J., BERGER R.

Les aberrations autosomiques. Chromosomes et cancers.

20ème Congrès de l'Association des Pédiatres de Langue Française de Nancy.

Exp. Sc. Fr. PARIS 1965, 3, p. 221-241.

LEJEUNE J., TURPIN

Les Chromosomes Humains

Gauthier Villars Ed. PARIS 1965.

LUBS H.A., KOENIG E.V., BRANDT I.K.

Trisomy 13/15

Lancet 1961, 2 - 1004

LUTZNER M.A. et Coll.

Nuclear anomalies of the neutrophil in a chromosal triplication : the D 1 (13/15) trisomy syndrom - An. Electron microscopic study.

Lab. Invest. Mar 1966, 15, 597-605

MARDEN P.M., YUNIS J.J.

Trisomy D 1 in a 10 year old girl. Normal neutrophiles.

Amer. J. Dis. Child. Dec. 1967, 114, 662-4.

MARIN PADILLA M., HOEFNAGEL D., BENIRSCHKE R.

Anatomic and histopathologic study of two cases of D 1 trisomy.

Cytogenetics 1964, 3, p. 258-284.

MARSHALL R., NEWMHAM R.E., RAWSTRON J.R., ELLIS J.R., STEWENS L.J.

Features of 13/15, trisomy syndrom with normal karyotype.
Lancet 1964, 1, 556.

MILLER J.Q., PICARD EH., ALKAN MK, WARNER S., GERALD P.S.

A specific congenital brain defect (arhinencephaly) in 13/15 trisomy.
New Eng. J. Med. 1963, 3, 120-124

MILLER J.Q. et Coll.

Arhinencephaly encephalocaele and 13/15, trisomy syndrom with normal chromosomes.
Neurology (Minneap), Nov. 1967, 17, 1087-91.

MOORHEAD P.S., MELLMANN W.J., WENHR C.

A familial chromosome translocation associated with speech and mental retardation.
Amer J. Hum. Genet. 1961, 13, 32-46.

MOTTET N.K., JENSEN H.

The anomalous embryonic development associated with Trisomy 13/15.
Amer. J. Clin. Path. 1965, 43, p. 334-347.

OLIVIER

Pratique anthropologique
PARIS Vigot 1960, p. 95-102.

NEIMANN N., PIERSON M., GILGENKRANTZ G., OLIVE D., KAHN CL.,

La Trisomie 13/15.
Arch. Fr. Ped. 1964, 21, 661-690.

PATAU K.

The identification of individual chromosome especially in man.
Amer. J. Hum. Genet. 1960, 12, 250.

PATAU K.

Chromosome Identification and the Denver report.
Lancet 1962, I, 933.

PATAU K., SMITH D.W., THERMAN E., INHORN SL., WAGNER H.P.

Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome.
Lancet 1960, I, 790

PATAU K., THERMAN E., SMITH D.W., INHORN S.L., PICHEN B.F.

Partial trisomy syndrome. I Sturge-Weber'S disease.
Amer. J. Hum. Genet. 1961, 13, 287-298.

PEGORARO L. et Coll.

Trisomy of the Philadelphie chromosome (Ph) in blastic crises of a case of chronic myeloid leukemia.
Tumori Jul. Aug. 1967, 53, 315-321.

PENROSE L.S.

Dermatoglyphic patterns in large acrocentric trisomy.
J. Ment. Defic. Res. 1966, 10, 1-18.

PIAZZI G., LAZZARI R.

La trisomie 13/15. Presentazione di unicaso.
La Clin. Pediat. 1965, Tome 47, 301-312.

PINKERTON H. et Coll.

Persistence of Hemoglobin F in D/D translocation with trisomy
13/15 (D).
Jama May 1967, 200, 647-9.

POWARS D., ROHDE R., GRAVES D.

Foetal haemoglobine and neutrophil anomaly in the D 1 Trisomy syndrom .
Lancet 1964, I, 1363-1364.

RECTEM V., BOURGEOIS JM., MAILLARD E., CRICKX A., DEMINATTI M., BISERTE G.,

A propos d'un cas de trisomie 13.
Pédiatrie 1967, 22, 982-983.

ROBERT J.M.

Maladies génotypiques (supplément).
Monogr. Med. Sci. 1962, 99, 107 p.
102, 70 p.

ROCH L.M., PETRUCCI J.V., BARBER AL.

Studies on the development of the eye in the 13/15 Trisomy Sundrom.
Am. J. Opht. 1965, 60, 1067-1074.

ROHDE R.A.

Congenital chromosomal Syndrom .
Calif. Med. 1965, 103, 249-253.

SABATTINI R., VAILLAUD J.C., DUTRUGE J., LAURENT C., SARROUY C.H.

Un signe d'orientation dans le diagnostic d'une trisomie 13 : l'aplasie
cutanée du vertex.
Ann. Pediat. 1966, 42, 436-440.

SARAUX H. et Coll.

Trisomy 13 and its ophtalmologic expression.
Arch. Ophtal. (PARIS), 1964, 24, 581-601

SHADE H., SCHOELLER L., SCHULTZLER K.W.

D trisomie (Patau Syndrom) mit kongenitaler myeloischer Leukämie.
Medizinische Welt. 1962, 50, 2690-2.

SHARER K., HAUSCHTECK E., MUHLEHALTER J.P.

Trisomie D syndrome.
Helv. Med. Acta. 1962, 29, 423.

SMITH D.W., PATAU K., THERMAN E., INHORN S.L., DE MARS R.I.

The D 1 Trisomy syndrome.
J. Ped. 1963, 62, 326-341.

SNODGRASS G.J., A.I., BUTTLER L.J., FRANCE N.E., CRONE L., RUSSEL A.

The D Trisomy Syndrom, An analysis of 7 exemples.
Arch. Des. Child. 1966, 41, 250-261.

TELLER W. et Coll.

Trisomy D 1 (13-15) as cause of multiple malformation.
Z. Kinderheilk 1964, 89, 36-48.

TERPLAN K.L., SANDBERG A.A., ACETO T. J. Z.

Structural anomalies in the cerebellum in association with trisomy.
Jama 1966, 197, 557-568.

THERMAN C., PATAU K., SMITH D.W., DEMARS R.I.,

The D 1 Trisomy syndrom and XO gonadal dysgenesis in two sister.
Amer J. Hum. Genet. 1961, 13, 193-204.

TOLKSDORF M., WIDEMANN H.R., HANSEN H.G., LEHMANN W.

PATAU Syndrome mit trisomie D 1 und D/D Translokation.
Med. Welt 1965, 2304 - 2307

TOWNES P.L., DE HART G.K., HECHT F., MANNINGS J.A.

Trisomy 13/15 in a male infant.
J. Pediat. 1962, 60, 528-532.

TRIDON P., LAXENAIRE M., GILGENKRANTZ (Mme S.), LEPOIRE J., ARNOULD G.

Craniopharyngiome et translocation 13/15
Rev. Neurol. 1960, p. 110.

TURPIN R.

Maladies humaines par aberrations chromosomiques.
Helv. Med. Acta. 1962, 29, 396

TURPIN R. et LEJEUNE J.

Chromosomal translocation in man.
Lancet 1961, 1, 616

UCHIDA I.A., ZALESKI W.A.

Partial trisomy deficienty syndrome resulting from a reciprocal translocation in a large hindred.
Cytogenetics (Basel), 1964, 3, 81-96.

UCHIDA I.A., PATAU K., SMITH D.W.

The dermal pattern of the autosomal trisomy syndromes.
Amer. J. Dis. Child. 1961, 102, 588-598

WALBAUM R., DEHAENE P.H., DUTHOIT F.

Polydactylie familiale avec dysplasie neuro-crânienne.
Société de Pédiatrie de l'Est et du Nord, Lille - 19.11.1966.

WALBAUM R.

La Trisomie 13.
Concours Médical 1968, 26, 5.111-5.115.

WALZER S., GERALD P.S., BREAU G., O'NEILL D., DIAMOND L.K.

Hematologic changes in the D 1 trisomy syndrom .
Pediatrics 1966, 38, 419-429.

WARBURG M. et Coll.

A case of 13-15 trisomy or Bartholin-Patau's Syndrom..
Acta Ophthal. (Kobenhavn), 1963, 41, 321-34.

WARKANY J., RUBINSTEIN J.H., SOUKUP M., CURLESS C.

Mental retardation absence of patellae other malformation with
chromosomal mosaicism.
J. Ped. 1962, 61, 801-812.

WARKANY J., WEINSTEIN E.D., SOUKUP S.N., RUBINSTEIN J.H., CURLESS M.C.

Chromosome analysis in a children's hospital, selection of patients and
results or studies.
Pediatrics 1964, 33, 290-305
454-464.

WARKANY J. et Coll.

Congenital malformations in autosomal trisomy syndrom.
Amer. J. Dis. Child. 1966, 112, 502-17.

WILLARD D., SACREZ R., FRANCFORT J.J., RUCH J., OHREINS Fr., Mme STOEENNER M.

Trisomie D et pseudo-trisomie D.
Revue de Pédiatrie, 1967, 4, p. 247-252.

WILSON M.G. et Coll.

Hemoglobin variations in D trisomy syndrom .
New-England. J. Med. 1967, 277, 953-8.

WILSON M.G. et Coll.

Translocation normal mosaicism in D 1 trisomy.
Pediatrics, 1967, 40, 842-6.

YANOFF M. et Coll.

Ocular findings in a patient with 13-15 trisomy.
Arch. Ophthal. (Chicago), 1963, 70, 372-5.

YUNIS J.J. et Coll.

Desoxyribonucleic acid replication and mapping of the D 1 chromosome.
A study of two patients with partial trisomy D.
Amer. J. Dis. Child. Jan 1966, III, 83-9.

ZELLWEGER H., MIKAMO K., ABBO O.

Two cases of multiple malformations with and autosomal chromosomal
aberration, partial trisomy D.
Helv. Paed. Acta. 1962, 17, 290-300.

ZELLWEGER H. et Coll.

Double trisomy and double trisomic mosaicism.
Amer. J. Dis. Child. 1967, 113, 329-37.

ZELLWEGER H.

Familial chromosomal aberrations.
Ann. Paediat. (Basel) 1966, 206, 317-31.

S O M M A I R E

<u>INTRODUCTION</u>	1
<u>I TRISOMIE D et PSEUDO-TRISOMIE D</u>	3
- Etude de deux cas	
<u>II LA TRISOMIE 13 : ETUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE</u>	8
1 - Signes cliniques de la maladie	9
2 - Evolution	11
3 - Etude anatomo-pathologique	11
4 - Examens complémentaires	15
- anomalies au niveau du noyau des polynucléaires	15
- Hb F et Hb A	16
- anhydrase carbonique	17
5 - Diagnostic différentiel	17
<u>III ETUDE CYTOGENETIQUE DE LA TRISOMIE 13</u>	20
I - Rappel	20
1 - Génotypie et phénotypie	20
2 - Caryotypie	23
II - Etude des différents aspects du caryotype ; le diagnostic cytogénétique de la trisomie D :	24
1 - Trisomie D libre (47 chromosomes)	24
2 - Translocations (46 chromosomes ou même 45 chromosomes)	25
3 - Mosaïques	26
4 - Associations avec d'autres aberrations (Trisomie E ou G)	29
5 - Phénocopies	30
<u>IV ETIOPATHOGENIE DE LA TRISOMIE 13</u>	31
1 - Etiologie - fréquence	31
2 - Antécédents familiaux - gravité de la maladie	32
3 - Pathogénie des aberrations chromosomiques :	32
Ségrégation anormale dans le cas d'un caryotype normal chez les parents :	
- a) en cas de trisomie D libre	32
- b) en cas de mosaïque	33
- c) ségrégation méiotique dans le cas d'une translo- cation chez l'un des parents	34
- d) Trisomies héréditaires sans translocation chez l'un des parents	36
4 - Anomalies de l'embryogénèse : date d'apparition de l'aberration	38
CONCLUSION	41
BIBLIOGRAPHIE	42

